

Aus dem Medizinischen Zentrum für Transfusionsmedizin  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. G. Bein  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg  
In Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Karger, M. Sc.  
Praxis für Transfusionsmedizin, Köln

**Klinischer Nutzen  
des PFA-100  
als präoperativer Screeningtest  
zum Erkennen von Störungen der primären Hämostase  
bei Patienten mit komplizierten, elektiven  
intrakraniellen Eingriffen aufgrund raumfordernder  
Prozesse**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Karoline Reuter  
aus Räckelwitz

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am 11.03.2011:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Karger

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Stief

gewidmet meiner Familie

Diese Arbeit wurde vorgestellt im Rahmen der  
**54. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und  
Hämostaseforschung (GTH)**

als Posterpräsentation unter dem Titel:

“The platelet function analyzer (PFA®-100) as a screening tool in  
neurosurgery”

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Grundlagen</b>	<b>1</b>
1.1.1 Primäre Hämostase	2
1.1.2 Sekundäre Hämostase	5
<b>1.2 Gerinnungsdiagnostik</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Störungen der primären Hämostase</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Blutungszeit in vivo</b>	<b>10</b>
<b>1.5 Blutungszeit in vitro</b>	<b>10</b>
<b>1.6 Klinische Relevanz der pathologischen Verschlusszeit</b>	<b>12</b>
<b>1.7 Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Datenerfassung</b>	<b>15</b>
<b>2.3 Einteilung der Tumoren</b>	<b>15</b>
<b>2.4 Laborparameter</b>	<b>16</b>
<b>2.5 PFA- 100®</b>	<b>17</b>
2.5.1 Aufbau	18
2.5.2 Probentransport und Inkubation	19
2.5.3 Vakuumkontrollsystem	19
2.5.4 System zur Zugabe der Starterlösung	19
2.5.5 Datenverarbeitungssystem	19
2.5.6 Qualitätskontrollsystem	20
2.5.7 Die Messzelle	20
2.5.8 Die Membran	22
2.5.9 Referenzbereiche	22
<b>2.6 Vorgehen bei pathologischer Verschlusszeit</b>	<b>23</b>
<b>2.7 Zustand des Patienten präoperativ</b>	<b>24</b>
2.7.1 Glasgow Coma Scale	24
2.7.2 ASA- Klassifikation	25
<b>2.8 Operation</b>	<b>26</b>
2.8.1 Allgemeines und Verlauf	26
2.8.2 Intraoperativer Blutverlust	26
2.8.3 Hämoglobinwert als Parameter für Blutverlust	27
2.8.4 Transfusionsbedarf	27
2.8.5 Subjektive intraoperative Blutungsneigung	28
<b>2.9 Beurteilung des postoperativen Zustandes</b>	<b>28</b>
2.9.1 Glasgow Coma Scale	28
2.9.2 Glasgow outcome score	28
2.9.3 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	29
<b>2.10 Auswertung der postoperativen CT- Aufnahmen</b>	<b>29</b>

<b>2.11</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>30</b>
2.11.1	t-Test unverbundener Stichproben	31
2.11.2	Wilcoxon Test	31
2.11.3	Chi-Quadrat	31
2.11.4	Exakter Test nach Fisher	31
2.11.5	Odds ratio und 95%- Konfidenzintervall	32
2.11.6	Bestimmung der p-Werte	32
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
3.1	Demografie	33
3.2	Präoperative Laborwerte	34
3.3	Diagnosen	35
3.4	" Outcome" Intra- und postoperativer Vergleich	38
3.5	Patienten mit relevanten Einblutungen	42
3.5.1	Darstellung der Fälle mit relevanten Einblutungen	42
	Patienten der Non-PFA-Gruppe:	42
	Patienten der PFA-100®-Gruppe:	45
3.6	Pathologika in der PFA-Gruppe	49
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
4.1	Einblutungen	53
4.2	Blutungsursache	55
4.3	PFA-100®	56
4.4	Vergleichbarkeit der Gruppen	59
4.5	Zusammenfassung Outcome	60
4.6	Unterschiede in den Gruppen	61
4.7	Probleme der Studie	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>79</b>
	Akademische Lehrer	79
	Danksagungen	80
	English Summary	81

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Glykoproteine auf der Thrombozytenmembran, die wichtig für die Adhäsion und Aggregation sind
<b>Tabelle 2</b>	Laborinterne Referenzbereiche der erfassten Laborparameter
<b>Tabelle 3:</b>	Referenzbereiche PFA-100®-VZ
<b>Tabelle 4</b>	Glasgow Coma Scale nach Teasdale
<b>Tabelle 5</b>	ASA-Klassifikation
<b>Tabelle 6</b>	Glasgow Outcome Score nach Jennet und Bond
<b>Tabelle 7</b>	Ergebnisse: demografische Daten, ASA und GCS (Glasgow Coma Scale) präoperativ
<b>Tabelle 8</b>	Ergebnisse: präoperative Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl
<b>Tabelle 9</b>	Verteilung der operierten Raumforderungen in beiden Gruppen
<b>Tabelle 10</b>	Zusammenfassung der Diagnosen in fünf Gruppen
<b>Tabelle 11</b>	Intra- und postoperative Ergebnisse
<b>Tabelle 12</b>	Übersicht über die Patienten mit pathologischer PFA-VZ hinsichtlich DDAVP- Einnahme, subjektiver Gerinnungsstörung und relevanter Einblutung

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Schematische Darstellung der Thrombozytenadhäsion
- Abb. 2:** Schematische Darstellung der Thrombozytenaggregation
- Abb. 3:** Vereinfachte Darstellung der Gerinnungskaskade
- Abb. 4:** Versuchsaufbau von Kratzer und Born
- Abb. 5:** Übersicht über den Untersuchungszeitraum
- Abb. 6:** Schematische Darstellung des Aufbaus des PFA-100®
- Abb. 7:** Aufbau der PFA-100®-Messzelle
- Abb. 8:** PFA-100®-Messzelle im Querschnitt
- Abb. 9:** Aufbau der Apertur
- Abb. 10:** Diagramm: Verteilung der Diagnosen in beiden Gruppen
- Abb. 11:** Diagramm: Hb prä- und postoperativ in beiden Gruppen
- Abb. 12:** Präoperatives MRT von Patient 1
- Abb. 13:** Präoperatives MRT von Patient 2
- Abb. 14:** Postoperatives Kontroll- CCT von Patient 2
- Abb. 15:** Präoperatives CCT von Patient 3
- Abb. 16:** Präoperatives MRT von Patient 4
- Abb. 17:** Postoperatives Kontroll- CCT von Patient 4
- Abb. 18:** Schematische Darstellung der Pathologika in der PFA-Gruppe



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
al.	alia
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Azetylsalizylsäure
BÄK	Bundesärztekammer
d	Tag(e)
EK	Erythrozytenkonzentrat(e)
Epi	Epinephrin
FFP	Fresh Frozen Plasma
GCS	Glasgow coma scale
ggf.	gegebenenfalls
GOS	Glasgow outcome score
GP	Glykoprotein
Hb	Hämoglobinkonzentration
J.	Jahre
KHK	Koronare Herzkrankheit
Koll/ADP	Kollagen/ADP
Koll/Epi	Kollagen/Epinephrin
min	Minuten
Min-Max	Minimum- Maximum
n	Anzahl
n. a.	nicht anwendbar
n. d.	nicht dokumentiert
OP	Operation
OR	Odds ratio
PFA-100	platelet function analyzer
PID	Patientenidentifikationsnummer

postop	postoperativ
PPSB	Prothrombinkomplexkonzentrat (Prothrombin, Prokonvertin, Stuart-Prower-Faktor, antihämophiles Globulin B)
präop	präoperativ
Pt	Patient/Patienten
s	Sekunden
s.	siehe
sog.	so genannt(e)
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
TK	Thrombozytenkonzentrat(e)
TZ	Thrombinzeit
u.a.	unter anderem
vWE	Von-Willebrand-Erkrankung
vWF	von Willebrand Faktor
VZ	Verschlusszeit
WHO	world health organization, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen

Blutungen gehören zu den gefährlichsten Komplikationen bei allen chirurgischen Eingriffen. Durch ihre raumfordernde Wirkung sind sie bei intrakraniellen Operationen besonders gefürchtet.

In einer Studie am Atkinson Morley's Hospital in London von Taylor et al. [92] wurden von Januar 1988 bis Dezember 1992 insgesamt 2305 Patienten mit supratentoriellen kraniellen Eingriffen hinsichtlich postoperativer Einblutungen beobachtet. Bei deutlicher Verschlechterung des Bewusstseinszustandes des Patienten wurde eine Revisionsoperation durchgeführt. Das betraf 50 Patienten (2,2 %), von denen 44 Patienten innerhalb von 6 Stunden postoperativ und weitere 6 Patienten erst nach 24 Stunden Einblutungen entwickelten. Bei der Mehrzahl dieser Patienten (38; 86,4 %) war die ursprüngliche Operation elektiv durchgeführt worden. Nur etwa die Hälfte (21 Patienten) von ihnen hatte sich nach 3 Monaten gut erholt.

Palmer et al. untersuchten in einer ähnlichen Studie mit 6668 Patienten, die zwischen 1989 und 1993 am Wessex Neurological Centre in Southampton neurochirurgische Eingriffe erhalten hatten, die Häufigkeit von schweren Einblutungen [70]. Bei 71 Patienten (1,1 %) musste aufgrund einer Einblutung operativ revidiert werden, am häufigsten bei Meningeomentfernungen (6,2 % der Operationen). Während dieser fünf Jahre waren nur zwei Revisionsoperationen nach spinalen Eingriffen nötig gewesen. Die intrakraniellen Blutungen befanden sich meist intraparenchymal (43 %) und extradural (33 %). Auch in dieser Studie zeigte sich die insgesamt schlechte Prognose dieser Komplikation. Die Mortalität bei intraparenchymalen Einblutungen betrug 37 % und bei extraduralen Einblutungen 12 %.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Chernov et al. [17] bei der Betrachtung von 100 Fällen, bei denen dringende Revisionseingriffe nach intrakranieller Tumorentfernung nötig waren. Danach waren das Hirnödem und Blutungen die häufigsten Ursachen für die erneute OP. Die Hämatomentfernung stellte dabei

mit 47 % den häufigsten Eingriff dar. Insgesamt starben 42 % der notfallmäßig revidierten Patienten postoperativ, was die hohe Mortalität bei postoperativen Einblutungen widerspiegelt.

Die Daten verschiedener Studien zu diesem Thema sind nur schwer untereinander vergleichbar, da die Bedingungen und Patientenkollektive stark variieren. Dennoch scheint die Mortalität durch das Auftreten von postoperativen Blutungen stark zu steigen.

Während einer Operation kommt es zwangsläufig zu einer Gefäßwandschädigung mit anschließender Blutung. Der Körper reagiert darauf mit einer Aktivierung der Blutgerinnung, um den Defekt zu schließen. Diese läuft in zwei Phasen ab. Während der primären Hämostase kommt es zu einer starken Vasokonstriktion, damit der Blutverlust möglichst gering bleibt und die Wunde durch einen primären Pfropf verschlossen werden kann [16]. Dieser besteht hauptsächlich aus Thrombozyten, die am freien, subendothelialen Kollagen binden und sich zu einem Thrombus zusammenlagern. Dies geschieht innerhalb von Sekunden und ist somit wichtig für den schnellen Wundverschluss (die Blutstillung). Während der sekundären Hämostase wird der Thrombus durch stabile Fibrinbrücken gefestigt.

### **1.1.1 Primäre Hämostase**

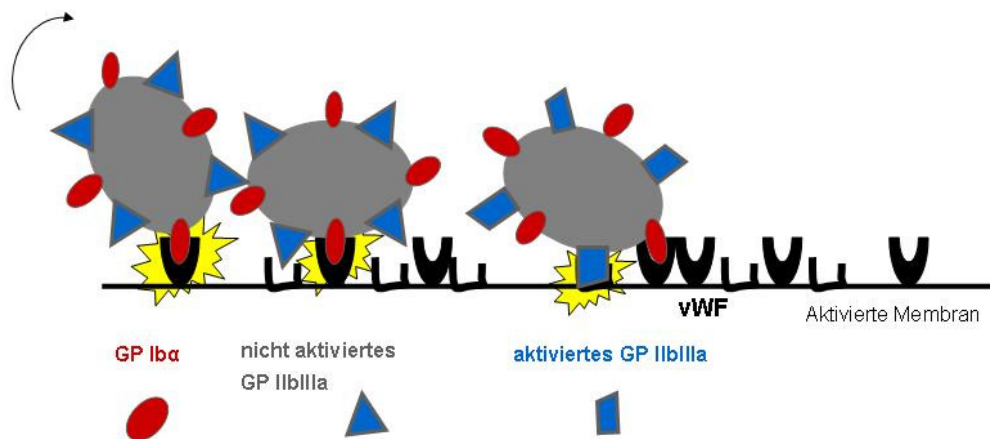
Die meiste Zeit zirkulieren die Thrombozyten im Blut in ihrer diskoiden Ruheform [31]. Dabei stehen sie in engem Kontakt mit dem Endothel. Bei Änderungen der Oberflächenbeschaffenheit z.B. im Zuge einer Gefäßverletzung, bleiben sie an der Gefäßwand haften. Für diese Adhäsion sind verschiedene Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche von Bedeutung. Je nachdem, wo die Verletzung eintritt, können unterschiedliche Rezeptoren dominieren.

In der Mitte eines Blutgefäßes ist die Strömungsgeschwindigkeit am größten, zur Gefäßwand hin nimmt sie ab. An der Wand selbst ist sie null. Je nach Geschwindigkeit und Viskosität des Blutes und Abstand zur Gefäßwand entstehen unterschiedliche Scherraten zwischen den unterschiedlich schnellen Blutschichten. Diese sind an der Gefäßwand am größten [82]. Dabei wirken

hohe Scherraten erschwerend auf die Adhäsion der Thrombozyten.

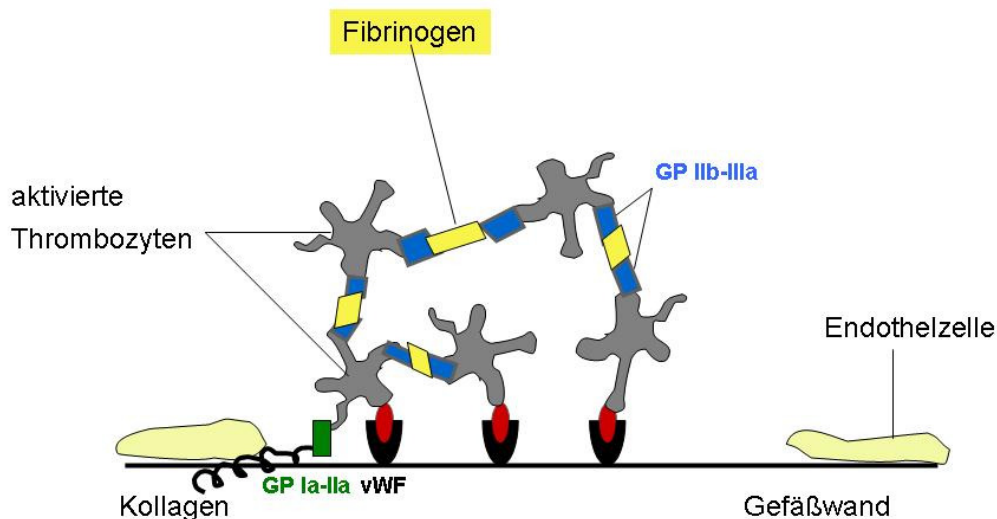
Bei langsamer Strömungsgeschwindigkeit, wie sie in größeren Venen besteht, kommt es zu einer direkten Interaktion von Glykoprotein (GP) Ia/IIa auf den Thrombozyten und dem subendothelialen Kollagen [82].

Bei hohen Scherraten zwischen Blutstrom und Endothel, wie sie vor allem in kleinen Arteriolen vorkommen [91], spielt der von Willebrand Faktor für die Adhäsion der Plättchen eine wichtige Rolle. Dieses Protein wird u.a. von Endothelzellen freigesetzt und bindet bei Gefäßverletzungen an subendotheliales Kollagen. Am N-terminalen Bereich dieses gebundenen vWF können sich GP Ib<sub>α</sub>-Rezeptoren der Thrombozyten anheften [91]. Diese Bindung ist aufgrund der großen Scherkräfte zwischen strömender Flüssigkeit und Endothel sehr instabil. Der Thrombozyt rollt weiter an der Membran entlang und wird durch weitere GP Ib<sub>α</sub> kurz festgehalten und abgebremst. Dabei werden anfänglich nicht bindungs-fähige GP IIb/IIIa aktiviert, die dann ebenfalls an vWF (C-terminaler Bereich) binden können und dadurch eine festere Bindung ermöglichen [83] (s. Abb. 1).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Thrombozytenadhäsion an einer aktivierten Membran unter hohen Scherraten: der Thrombozyt (grau) bindet zuerst mit GP Ib<sub>α</sub> an gebunden vWF (schwarz), nicht aktiviertes GP IIb/IIIa wird aktiviert und kann ebenfalls an vWF binden (anderer Bindungsort)

Für die eigentliche Thrombusbildung ist die Vernetzung der Thrombozyten untereinander, die sog. Aggregation, nötig. Dazu gehen jeweils zwei GP IIb/IIIa-Rezeptoren benachbarter Thrombozyten entweder oder mit im Plasma gelöstem Fibrinogen oder vWF eine Bindung ein [83].



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Thrombozytenaggregation mit Hilfe von gelöstem Fibrinogen

Für diese Aggregation ist die Ausschüttung von Botenstoffen aus Speichervesikeln der Thrombozyten nötig, weil diese dadurch erst aktiviert werden. Sie runden sich ab und bilden Ausläufer (sog. Pseudopodien) aus. Durch eine Vielzahl sogenannter Agonisten, die bei einer Endothelläsion frei werden, wird diese Aktivierung in Gang gesetzt. Die stärksten Agonisten sind Thrombin und Kollagen. Schwächere sind u.a. Adenosindiphosphat (ADP), Adrenalin (= Epinephrin), Thromboxan A<sub>2</sub>, Serotonin und Epinephrin. ADP wird von verletzten Endothelzellen freigesetzt und führt zur Adhäsion von Thrombozyten an der Oberfläche. Diese schütten dann weiteres ADP aus, aktivieren so andere Thrombozyten und leiten die Aggregation ein [10].

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über wichtige Glykoproteine der Thrombozytenmembran, die für die Adhäsion und Aggregation von Bedeutung sind.

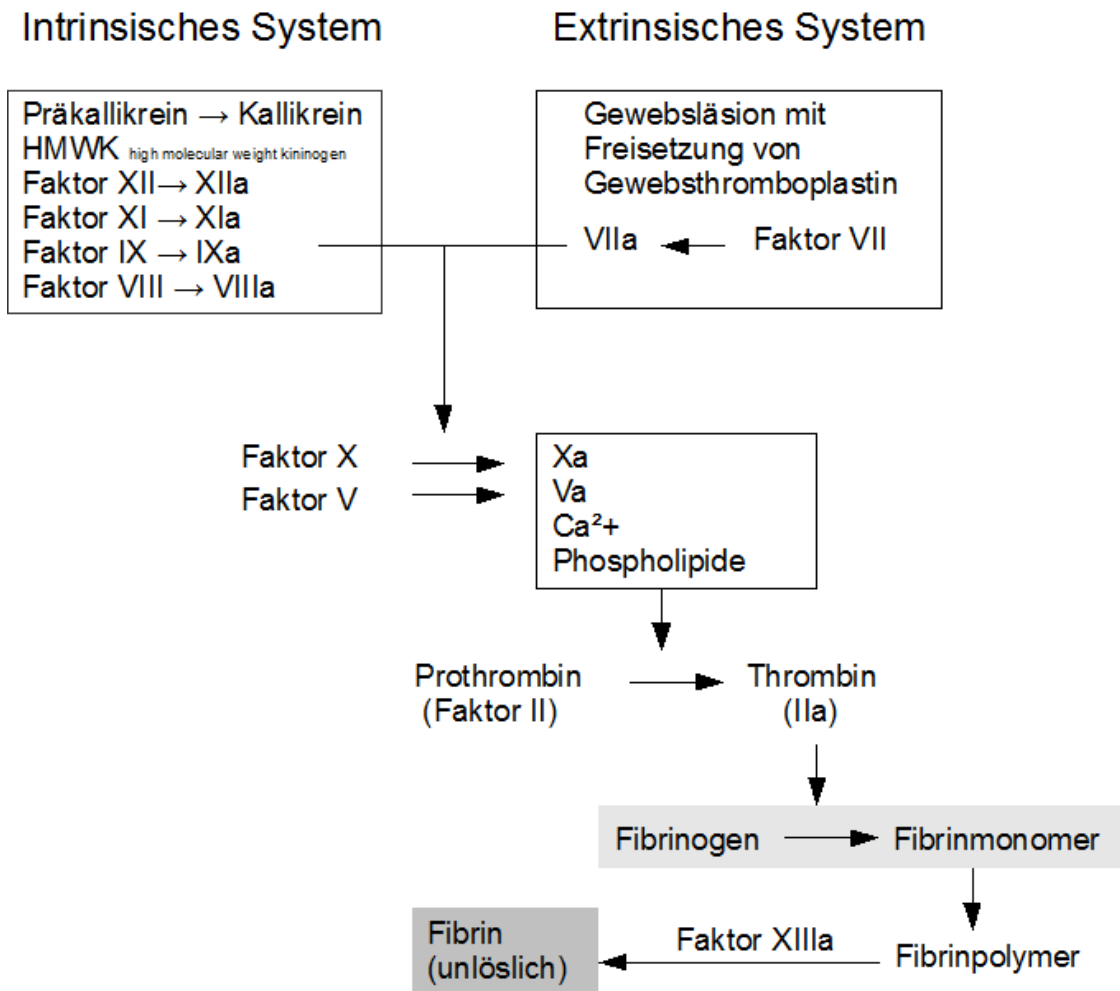
Glykoprotein-Komplex	Vorwiegender Ligand	Erkrankung bei Defekt
Ia/IIa	Kollagen	
Ic/IIa	Laminin	
Ic*/IIa	Fibronektin	
Ib/IX/V	VWF	Bernhard-Soulier-Syndrom
IIb/IIIa	Fibrinogen, vWF	Glanzmann- Thrombasthenie
VI	Kollagen	

**Tabelle 1:** Übersicht über die wichtigsten Glykoproteinrezeptoren der Thrombozytenmembran hinsichtlich der Adhäsion und Aggregation [55][89]

### 1.1.2 Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase dient der Stabilisierung des Thrombus durch ein Netzwerk aus Fibrin. Dazu ist die enzymatische Bildung von Thrombin durch die Aktivierung einer Vielzahl plasmatischer Gerinnungsfaktoren nötig. Diese Vorgänge laufen innerhalb von Minuten ab. Durch einen so entstandenen, stabilen Thrombus werden Blutungsrezidive weitestgehend verhindert.

Prinzipiell unterteilt man die sekundäre Hämostase in ein intrinsisches und ein extrinsisches System mit gemeinsamem Endpunkt – der Thrombin- und somit auch der Fibrinbildung. Das intrinsische System wird durch freigesetzte negative Ladungen bei Endothelläsionen und durch aktivierte Thrombozytenoberflächen ausgelöst und dauert einige Minuten bis zur Fibrinbildung. Das extrinsische System wird durch Faktor VII und ein Membranprotein, den tissue factor (Gewebsthromboplastin) ausgelöst, der hauptsächlich bei Monozyten und aktivierten Endothelzellen vorkommt. Tissue Faktor-reiche Organe sind Gehirn und Plazenta. Dieser Weg läuft bei maximaler Aktivierung innerhalb von Sekunden ab. Eine vereinfachte Darstellung der Gerinnungskaskade ist in Abbildung 3 dargestellt [35] [54].



**Abbildung 3:** vereinfachte Darstellung der Gerinnungskaskade

## 1.2 Gerinnungsdiagnostik

Zur groben Beurteilung der plasmatischen Gerinnung werden in der Klinik üblicherweise die partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Thromboplastinzeit (Quick) und die Thrombinzeit bestimmt.

Die partielle Thromboplastinzeit kann zwar prinzipiell bei Mangel von allen Gerinnungsfaktoren (außer 7 und 13) verlängert sein, reagiert aber am deutlichsten bei Störungen des intrinsischen Gerinnungssystems. Das hängt mit der längeren Dauer der intrinsischen Phase zusammen. Allerdings fällt die grobe aPTT leider erst bei einer Reduktion der Faktoren auf unter 20 - 50 % der Normalwerte aus dem Referenzbereich. Zur Bestimmung der aPTT werden 0,1 ml Zitratplasma mit einem Oberflächenaktivator, wie SiO<sub>2</sub> oder Ellagsäure,



partiell Thromboplastin (= Phospholipid) und Kalziumchlorid versetzt und die Zeit bis zur Gerinnung gemessen. Normalerweise beträgt diese laborabhängig zwischen 20 und 40 Sekunden [7]. Bei isoliert verlängerter aPTT mit positiver Blutungsanamnese des Patienten stellt sich der Verdacht auf Vorliegen einer Hämophilie A (Faktor 8-Mangel) oder B (Faktor 9-Mangel) oder der Von-Willebrand-Erkrankung (vWE).

Die Thromboplastinzeit (Quick) macht eine Aussage über das extrinsische Gerinnungssystem. In Folge einer Hemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (2, 7, 9 und 10) durch eine starke Leberschädigung aber auch medikamentös durch Kumarinderivate (Marcumar®) wird eine Verlängerung der Thromboplastinzeit hervorgerufen. Diese kann daher sowohl auf das Ausmaß einer hepatischen Schädigung hinweisen als auch zur Kontrolle einer Kumintherapie genutzt werden. Zur Bestimmung werden zu 0,1 ml Zitratplasma des Patienten tissue factor, Phospholipidreagenz und Kalzium zugefügt und die Zeit bis zur Clotbildung gemessen, die zwischen 10 und 14 Sekunden betragen sollte. In Abhängigkeit vom Normalplasmapool wird der Patientenquickwert in Prozent angegeben. Der Referenzbereich beim Erwachsenen beträgt 70 - 130 % [7].

Das Ziel der Gerinnungskaskade ist die Thrombin-vermittelte Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und die Quervernetzung des Fibrins durch F13a. Zur Bestimmung der Thrombinzeit (TZ), also der in vitro-Dauer der Fibrinogen→Fibrin-Umwandlung, wird dem Plasma Thrombin zugegeben. So können die letzten Schritte der Gerinnungskaskade isoliert beurteilt werden, weil die TZ nicht von der körpereigenen Thrombinbildung und den dazu nötigen Faktoren abhängt. Hohe Plasmakonzentrationen von Fibrin und dessen Abbauprodukten hemmen hingegen die Aktivität von Thrombin, so auch die ATIII-Wirkung verstärkende Heparin und auch Substanzen der Fibrinolyse (z.B. Urokinase oder t-PA).

Somit ist die Thrombinzeit gut geeignet zur Überwachung der Heparin-Therapie und als Suchtest bei v. a. Fibrinogenmangelzuständen und Fibrinbildungsstörungen. Eine verkürzte TZ ist meist nicht pathologisch, in seltenen Fällen einhergehend mit einer Hyperfibrinogenämie [94] [21].

### 1.3 Störungen der primären Hämostase

Klinisch sind sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase von Bedeutung, oftmals ist die sekundäre Hämostase von größerer pathophysiologischer Bedeutung als die primäre. Die primäre Hämostase muss zum Verschluss des Defektes und somit zum Stillen der Blutung intakt sein.

Störungen der primären Hämostase können eine Vielzahl verschiedener Ursachen haben, die zum Teil noch unbekannt sind. Zum einen kann die Adhäsion der Thrombozyten an die Gefäßwand gestört sein, was durch qualitative und quantitative Veränderungen des von Willebrand Faktors (bei vWE) oder des thrombozytären vWF-bindenden Glykoproteins Ib (Bernard-Soulier-Syndrom) bedingt sein kann [77]. Zum anderen führen ein Fibrinogenmangel (z. B. bei kongenitaler Afibrinogenämie) oder Störungen im GPIIb/IIIa-Komplex (Glanzmann Thrombasthenie) zu Störungen der Thrombozytenaggregation. Aber auch Veränderungen der Signaltransduktionswege und Sekretionsdefekte wichtiger Thrombozytenmediatoren können verlängerte Blutungszeiten hervorrufen. Die meist autosomal-dominant vererbte von Willebrand Erkrankung ist mit 1 - 2 % Prävalenz die häufigste und gleichzeitig die am seltensten präoperativ erkannte Störung der primären Hämostase, die Glanzmann Thrombasthenie ist die schwerste [33] [79] [84].

Auch Medikamente können Thrombozytenfunktionsstörungen hervorrufen. Als Inhibitor des Arachidonsäurestoffwechsels hemmt Acetylsalicylsäure (ASS) die Cyclooxygenase irreversibel und somit auch die Thrombozytenfunktion für die gesamte Lebensdauer des betroffenen Thrombozyten. Andere nicht steroidale Antiphlogistika führen meist nicht zu einer irreversiblen Hemmung und einem insgesamt geringeren Effekt auf die Thrombozytenfunktion [19]. Auch Antibiotika, Kalziumantagonisten, Nitroglycerin, längere Anwendungen von Dextran und Hydroxyethylstärke (bedeutende Trigger der intrinsischen Gerinnung) können zu qualitativen und Valproat zu quantitativen Veränderungen des vWF führen.

Die Thrombozyten sind ein wichtiger Bestandteil der primären Hämostase, da sie den primären Pfropf zur Blutstillung bilden. Eine bestehende Thrombo-

zytopenie ( $< 100000/\mu\text{l}$ ) ist sehr gefährlich bei intrakraniellen Eingriffen, da sie häufig schwere Blutungen mit sich bringt. Chan et al. evaluierten in einer retrospektiven Studie [15] 1582 Patienten mit intrakraniellen Operationen. Bei 35 Patienten bestand perioperativ eine Thrombozytopenie. Zu schweren Einblutungen mit notwendiger Revisionsoperation kam es bei 14 Patienten (40 %), sieben (20 %) davon starben innerhalb von zwei Wochen. Eine isolierte Betrachtung der Tumorpatienten zeigt eine Einblutungsrate von 55 % (11 Einblutungen bei 20 Patienten mit Thrombozytopenie).

Es wäre daher sehr von Nutzen, wenn man das Risiko möglicher perioperativer Blutungen bereits durch präoperative Gerinnungsdiagnostik, die die primäre Hämostase einschließt, abschätzen könnte, um gegensteuern zu können.

Die im klinischen Alltag üblicherweise verwendeten Parameter zur Gerinnungsdiagnostik (Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thrombinzeit und Fibrinogenkonzentration) erfassen aber nur grob das plasmatische (sekundäre) Gerinnungssystem. Schon 1986 kamen Suchman et al. [90] zu der Feststellung, dass die aPTT bei den meisten Patienten keinen zuverlässigen Prädiktor für eine postoperative Blutung darstellt. Lediglich in einer Hochrisikogruppe von Patienten mit bekannter Blutungsneigung, Malabsorption oder Leberschädigung sei die aPTT zur Vorraussage hilfreich. Rohrer et al. raten aufgrund ihrer Untersuchungen an 514 Patienten davon ab, aPTT, Thrombinzeit und Thromboplastinzeit als präoperative Screeningtests einzusetzen [81]. Ihre Studie zeigt, dass diese Messungen lediglich bei vorhandenen Hinweisen auf eine Gerinnungsstörung (Patientenfragebogen) zuverlässig sind. Eika et al. fanden in einer Untersuchung an 101 Patienten mit abdominalen und thyreoidalen Eingriffen keine Korrelation des präoperativ bestimmten Blutungs-risikos und der intraoperativen Blutungsneigung [23].

Etwa 3 - 5 % aller Patienten, die sich einer Operation unterziehen, zeigen Störungen der primären Hämostase, wie vWE und angeborene oder erworbene Thrombozytopathien [37]. Diese haben entsprechend ein erhöhtes Operations-risiko.

Zur Beurteilung der primären Hämostase wurde in der Vergangenheit vor allem präoperativ die Blutungszeit bestimmt, weil es kein standardisiertes,

zuverlässiges in-vitro-Verfahren gab.

#### **1.4 Blutungszeit in vivo**

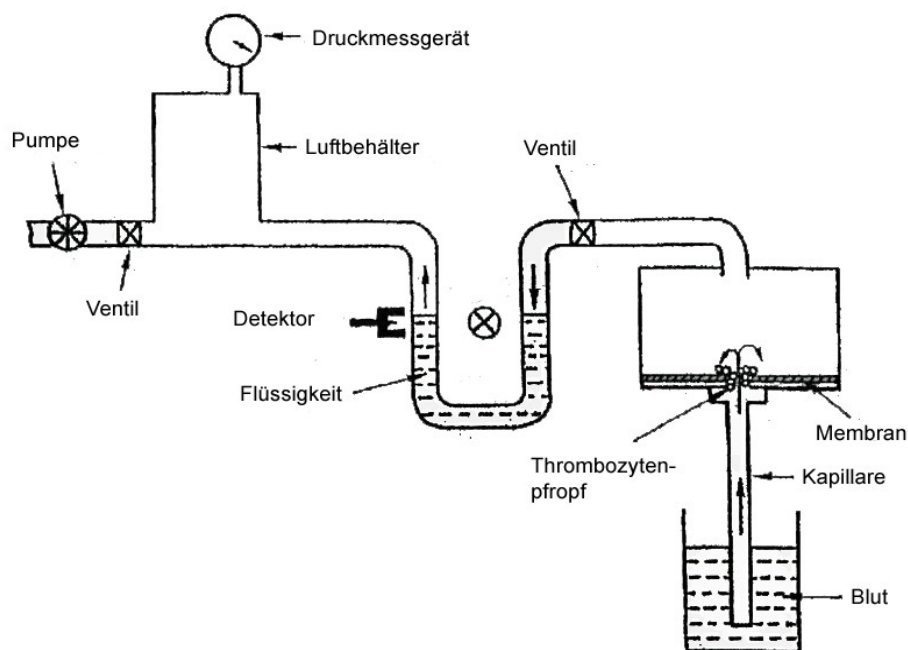
Schon 1901 beschrieb der Franzose Milian seine Messungen der Blutungszeit nach Setzen von kleinen Stichwunden in die Fingerbeere und das Ohrläppchen [80]. Bei der heute weit verbreiteten Bestimmung der Blutungszeit nach Ivy wird ein kleiner Schnitt am Unterarm von definierter Tiefe und Länge gesetzt. Eine Blutdruckmanschette am Oberarm komprimiert den Arm mit einem kontinuierlichen Druck von 40 mmHg. Die Zeitspanne zwischen Setzen des Schnittes und Blutstillung entspricht der Blutungszeit und beträgt normalerweise maximal 7 Minuten.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 1991 von Lind [57] wurden 13 Studien zum Thema Blutungszeit als präoperativer Screeningtest analysiert. Mehrere Studien postulierten, dass die Blutungszeit nicht geeignet ist, um zuverlässig das peri- und postoperative Blutungsrisiko vorauszusagen [8] [22] [23] [76] [80] [81]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Blutungszeit an der Haut nicht direkt mit der BZ an inneren Organen, wie beispielsweise dem Magen [69] oder der Leber [24] nach endoskopischen Biopsien korreliert. Die Sensitivität zur Diagnose und Prognose von vWD der BZ ist eher gering [2]. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass trotz medikamentös induzierter Verlängerung der BZ zum Beispiel durch Aspirin kein erhöhter perioperativer Blutverlust zu verzeichnen war [4]. Pitney und Arnold demonstrierten die intraindividuelle Variabilität der BZ über einen Zeitraum von 12 Monaten [73], die auch in anderen Studien bestätigt wurde [1].

#### **1.5 Blutungszeit in vitro**

Um eine bessere Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu schaffen entwickelten Kratzer und Born einen Versuchsaufbau zur Messung der Blutungszeit in vitro, den sie 1985 erstmals beschrieben [51] (siehe Abb. 4). Dazu genügt eine geringe Menge Patientenvollblut, das durch Zitrat ungerinnbar gemacht wurde. Durch einen konstanten Unterdruck im System fließt das Blut durch eine dünne Glaskapillare, an deren Ende sich eine mit ADP

und Kollagen beschichtete Membran mit zentralem, 150 µm breitem Loch befindet. So wird ein kleines, verletztes Gefäß simuliert. An der Membranoberfläche lösen ADP und Kollagen die Aktivierung der Thrombozyten und deren Adhäsion aus. Es bildet sich ein Plättchenthrombus, der die Öffnung einengt und letztlich verschließt [75]. Der Blutfluss im distalen Teil der Membran wird photoelektrisch durch einen Sensor gemessen. So kann bei Sistieren des Blutflusses die in- vitro- Blutungszeit bestimmt werden.



**Abbildung 4:** Versuchsaufbau von Kratzer und Born [51]

Auf diesem Prinzip basiert ein bereits von vielen Kliniken benutztes Gerät der Firma Dade Behring. Dieser so genannte PFA-100® (platelet function analyzer) wurde erstmals von Kundu et al. [53] beschrieben und stellt eine Weiterentwicklung des Thrombostat 4000 dar. In mehreren Studien konnte die Zuverlässigkeit des PFA-100® bei der Erfassung von sowohl angeborenen als auch erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen bestätigt werden [47] [48] [49] [53] [62] [66] [99]. Der PFA-100® ist laut Posan et al. der Messung der Blutungszeit nach Ivy in der Sensitivität zur Erfassung von vWE und

Thrombozytenhypofunktion überlegen [74].

## **1.6 Klinische Relevanz der pathologischen Verschlusszeit**

Wenn präoperativ eine Thrombozytopathie festgestellt wird, kann heute mit Desmopressin (1-deamino-8-D-arginin-vasopressin, DDAVP) gegengesteuert werden. Diese dem menschlichen ADH ähnliche Substanz führt wie auch ADH zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von vWF und Faktor VIII und das unabhängig davon, wie die Ausgangswerte sind [13] [64] [65].

Desmopressin hat gegenüber ADH und anderen Substanzen, die F VIII und vWF beeinflussen (Adrenalin, Insulin), deutlich weniger Nebenwirkungen. So kommt es im Gegensatz zu ADH zu keiner relevanten Vasokonstriktion und somit nicht zu einem Blutdruckanstieg. Auch Kontraktionen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und des Uterus und damit verbundene Beschwerden sind deutlich weniger ausgeprägt [14] [63].

Desmopressin wird daher seit 1977 zur Therapie von milder Hämophilie A und vWE eingesetzt [65]. Mittlerweile wird es auch bei anderen angeborenen oder erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen und bei Blutungsneigung aufgrund von Nieren- und Leberinsuffizienz eingesetzt. Bei Operationen mit erwartetem schweren Blutverlust wird es von einigen Operateuren prophylaktisch verabreicht.

Die Desmopressintherapie ist deutlich günstiger als die Behandlung mit Faktor VIII- Konzentraten und Blutprodukten. Außerdem kann sie bei Patienten, die Blutprodukte ablehnen (u.a. Zeugen Jehovas), lebensrettend sein. Die Anwendung von Desmopressin konnte v.a. in Italien die HIV-Infektion unter den Hämophilie-A-Patienten deutlich senken, da diese Patienten deutlich weniger potenziell HIV-verseuchte Blutprodukte benötigten [63]. Seit 1985 spielt dies keine wesentliche Rolle mehr, da Blutprodukte besser auf HIV untersucht werden können.

Desmopressin führt bei den meisten Patienten zu einer schnellen Verbesserung der Thrombozytenfunktion. Koscielny et al. zeigten an 256 (von 5021) Patienten

mit nachweislich gestörter primärer Hämostase, dass der PFA-100® bei 98 % pathologisch ausfiel und somit als sensitiver Test angesehen werden kann. Bei 229 von 254 konnte die erhöhte Verschlusszeit nach Desmopressingabe normalisiert werden [49].

Auch nach Einnahme von GPIIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban, Abciximab und Eptifibatid) und Aspirin führt Desmopressin zu einer schnelleren Normalisierung der Thrombozytenfunktion (gemessen mit dem PFA-100®) [78] und wird daher bei Patienten verabreicht, die trotz medikamentös induzierter Thrombozytenfunktionsstörung operiert werden müssen.

## **1.7 Fragestellung**

Im April 2005 wurde in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Marburg der PFA-100® als präoperativer Screeningtest vor größeren elektiven Operationen eingeführt. Durch eine frühe Erkennung von Störungen der primären Hämostase und anschließender präoperativer Behandlung mittels Desmopressin sollten peri- und intraoperative Blutungskomplikationen minimiert werden.

Diese Studie vergleicht zwei Patientengruppen, eine vor und eine nach der Einführung dieses Tests, hinsichtlich schwerer Einblutungen und untersucht, ob sich das postoperative Outcome der Patienten nach Einführung des Tests verbesserte.

Ziel ist es schließlich zu evaluieren, ob eine randomisierte Studie zu diesem Thema sinnvoll wäre.

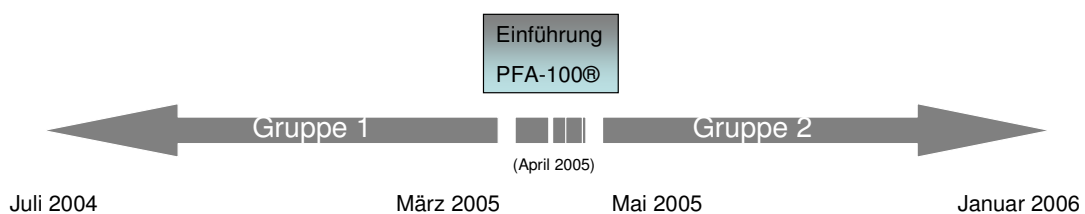
Aufgrund des seltenen Auftretens schwerer, revisionsbedürftiger Einblutungen nach spinalen Eingriffen [70] wurden in dieser Studie nur Patienten mit intrakraniellen Eingriffen betrachtet.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Diese Studie vergleicht insgesamt 192 Patienten der neurochirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Marburg hinsichtlich perioperativer Blutungskomplikationen vor und nach der Einführung des PFA-100® als präoperativer Screeningtest. Dazu wurde eine retrospektive Auswertung durchgeführt.

Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von Juli 2004 bis Februar 2006. Der Monat der Einführung der Untersuchung (April 2005) wurde als Übergangsphase nicht berücksichtigt, da ein noch nicht konsequentes Einsetzen des Tests wahrscheinlich war. Die erste Gruppe bestehend aus 102 Patienten wurde in der Zeit von Juli 2004 bis März 2005 (9 Monate) operiert und hat keinen PFA-100® erhalten. Die zweite Patientengruppe wird gebildet von insgesamt 93 Patienten, die von Mai 2005 bis Januar 2006 (9 Monate) diesen Test präoperativ als Screeningtest erhalten haben. Die Begrenzung der jeweiligen Untersuchungszeiträume auf 9 Monate soll der Vergleichbarkeit der Gruppen durch eine möglichst objektive und unverzerrte Patientenauswahl dienen. Auch die Daten der PFA-100®-Gruppe sind über 9 Monate erfasst worden, da der Zeitpunkt der PFA-Messung als Stichtag für den Studieneinschluss gewählt wurde und für die im Februar operierten noch im Januar lag.



*Abbildung 5: Übersicht über den Untersuchungszeitraum*



In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die während des Untersuchungszeitraums eine große, elektive intrakranielle Operation aufgrund einer Raumforderung erhielten. Notfalloperationen wurden nicht berücksichtigt, da dort im Regelfall nicht die Zeit zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik zur Verfügung steht. Als unkomplizierte, kleinere Eingriffe bei denen schwere Blutungskomplikationen nicht zu erwarten sind, wurden Elektrodenimplantationen, Shuntimplantationen und Enzephalozelenoperationen von neurochirurgischer Seite definiert und daher aus der Studie ausgeschlossen. Amygdalohippocampectomien wurden nicht betrachtet, da sie nicht primär mit Raumforderungen verbunden sind. Vaskuläre intrakranielle Raumforderungen wurden nicht berücksichtigt, da ihnen ein grundsätzlich anderes Nachblutungsrisiko innewohnt. Aufgrund der charakteristischen Veränderung der PFA-100®-Verschlusszeit durch ASS [99] wurden Patienten, die kurz vor der Operation eine ASS-Therapie erhalten hatten, ausgeschlossen.

## **2.2 Datenerfassung**

Die passenden Patienten wurden anhand der OP-Bucheinträge ermittelt. Dadurch konnten OP-Datum, Art der OP, Name, Geburtsdatum und PID des Patienten erfasst werden. Die restlichen Informationen zu OP, Verlauf und Labor wurden aus der Akte entnommen. Gerinnungswerte und PFA-Ergebnisse wurden mit den vorliegenden Informationen der Transfusionsmedizin, wo die Untersuchungen stattgefunden haben, überprüft. Die postoperativen CT-Aufnahmen mit Hinweisen auf Einblutungen wurden nochmals verblindet ausgewertet (s. Kap. 2.10).

## **2.3 Einteilung der Tumoren**

Die aktuell international verwendete Einteilung von Tumoren des Zentralnervensystems wurde von zahlreichen Spezialisten auf dem Gebiet der Onkologie und Pathologie erarbeitet und von der WHO 2008 in Form des Buches *WHO Classification of Tumours of the Nervous System* [58] veröffentlicht. Dieses ist die 4. Edition einer Serie der WHO zur Typisierung von

Hirntumoren. Durch die Anwendung sollen Studien weltweit vergleichbar gemacht und Therapien standardisiert werden. Die Patienten in dieser Studie wurden basierend auf dieser Klassifikation in verschiedene Subgruppen eingeteilt.

## 2.4 Laborparameter

Die Routinegerinnung bestehend aus Thromboplastinzeit, aPTT, Thrombinzeit und Fibrinogen wurde im Gerinnungslabor der Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Marburg mit Hilfe des BCS® der Firma Dade Behring gemessen. Der Quickwert beträgt bei einer Thromboplastinzeit von 14 s 100 %. In Tabelle 2 sind Mess- und Referenzbereiche dargestellt.

	Messbereich	Referenzbereich
Thromboplastinzeit Quickwert/ INR	10 - 125 s	70 - 130 %/ 0,9 - 1,3
aPTT	15 - 160 s	25 s - 38 s
Thrombinzeit	7 - 150 s	16 – 21 s
Fibrinogen (berechnet aus Quick)	0,5 - 7,55 g/l	1,5 - 5,0 g/l
Thrombozytenzahl	0 - 999 G/l	7 - 12 J. 183 - 369 G/l 13 - 18 J. 165 - 335 G/l ≥ 19 J. 150 - 350 G/l
Hämoglobin (Hb)	0 - 300 g/l	[g/l] 1 - 12 Jahre 103 - 133 ♀ 13 - 18 J. 112 - 136 ≥ 19 J. 120 - 160 ♂ 13 - 18 J. 115 - 148 ≥ 19 J. 140 - 180
Kreatinin	0,1 - 25 mg/dl	[mg/dl] 8 - 9 J. 0,34 - 0,53 10 - 11 J. 0,64 - 0,99 12 - 13 J. 0,44 - 0,68 14 - 15 J. 0,46 - 0,77 ♂ ≥ 16 J. 0,70 - 1,20 ♀ ≥ 16 J. 0,40 - 1,00

**Tabelle 2:** laborinterne Referenzbereiche der erfassten Parameter

Die Gerinnung wurde präoperativ, postoperativ und zum Teil auch intraoperativ aus Zitratplasma bestimmt. Hb, Thrombozytenzahl und Kreatinin wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg bestimmt, wobei Hb und Thrombozytenzahl automatisch mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie im Sysmex XE 2100-Zählgerät gemessen wurden. Als Probenmaterial für die Hb-Bestimmung und die Bestimmung der Thrombozytenzahl diente EDTA-Blut. Bei starken Abweichungen der Thrombozytenzahl erfolgte anschließend eine manuelle Zählung in der Neubauer-Kammer. Die chromogene nicht-enzymatische Kreatininbestimmung erfolgte am Synchron LX20/UniCel® DXC 800 der Firma Beckman Coulter aus Patientenplasma.

## **2.5 PFA- 100®**

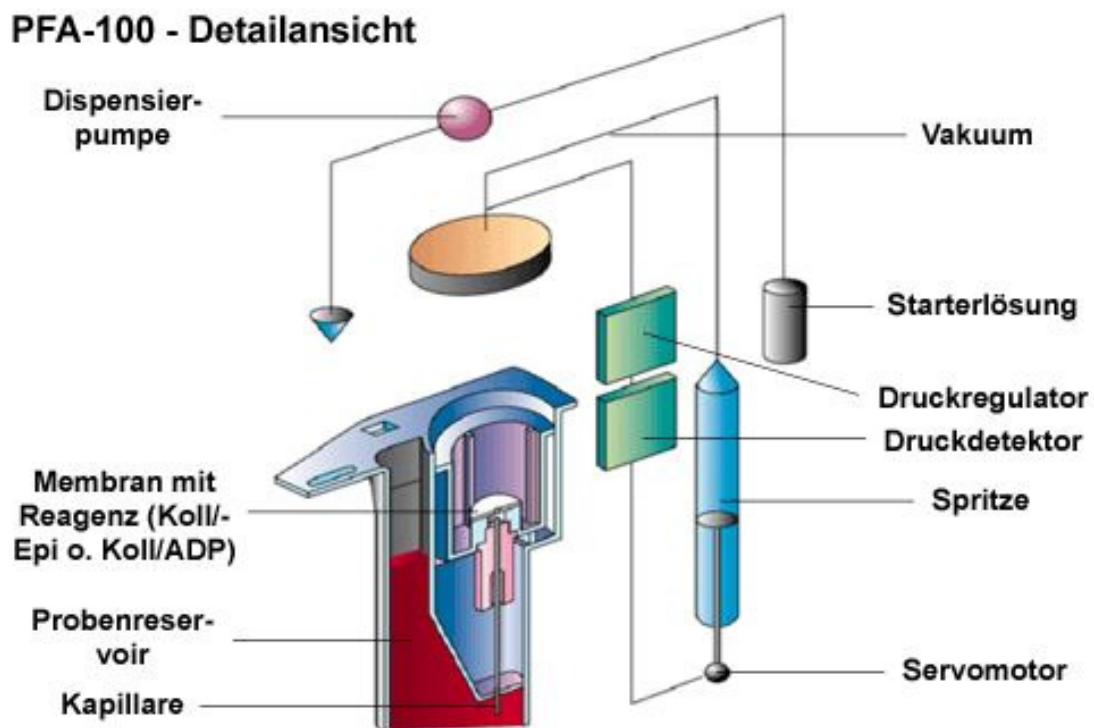
Erstmals beschrieben wurde der Aufbau des PFA-100® von Kundu et al. 1995 [53]. Auf dem Versuchsaufbau von Kratzer und Born aus dem Jahr 1985 (s. Einleitung) aufbauend, stellt der PFA-100® der Firma Dade Behring ein einfach zu bedienendes Gerät zur Erfassung von Thrombozytenfunktionsstörungen dar.

Nach Einsatz einer gekühlt gelagerten ADP- oder Epinephrinmesszelle in das Karussell des Gerätes und Zugabe von 800 µl mit Natriumzitat (in Marburg 3,2 %) versetzten Vollblutes arbeitet das Gerät selbständig. Nach kurzer Inkubation bei 37 °C wird das Blut durch eine Kapillare aspiriert und anschließend durch die mit Kollagen und einem der Induktoren ADP oder Epinephrin getränkte Öffnung gesogen. Dabei entstehen Scherkräfte von 5000 bis 6000 pro Sekunde (bei normaler Blutviskosität). Die Thrombozyten werden am Kollagen der Öffnungsoberfläche mit Hilfe des vWF aktiviert und degranulieren nach Kontakt mit Epinephrin oder ADP verstärkt. Das wiederum aktiviert weitere Thrombozyten, welche aggregieren und die Öffnung zunehmend verschließen. Das völlige Sistieren des Blutflusses ca. 1 - 5 Minuten nach Messbeginn wird von einem Sensor im Vakuumsystem detektiert und als Verschlusszeit (closure time) angegeben. Das Ergebnis wird anschließend vom Gerät ausgedruckt [53].

### 2.5.1 Aufbau

Der PFA-100® ist ein relativ kleines Gerät mit integriertem Drucker, das mit oder ohne Anschluss an einen Computer betrieben werden kann. Seine Hauptbestandteile sind:

- ein Probentransport- und inkubationssystem
- ein Vakuumkontrollsystem, das einen konstanten Druck von -4 kPa aufrecht erhält
- ein System zur Zugabe der Starterlösung
- ein Datenverarbeitungssystem
- Qualitätskontrollsystem



*Abbildung 6: Schematische Darstellung des Aufbaus des PFA-100® (mit freundlicher Genehmigung von Siemens Healthcare Diagnostics)*

### **2.5.2 Probentransport und Inkubation**

Der Probentransport ins Innere des Gerätes und gleichzeitig auch die Inkubation der Probe wird durch ein Karussell ermöglicht. Die Messzelle wird in eine von zwei Vertiefungen des Karussells vorn am Gerät eingesetzt und nach Zugabe der Blutprobe unter der Kapillare positioniert. Im Karussell findet 5 Minuten lang die Inkubation auf 37°C statt. Während des Testablaufes hat der Untersucher keine Möglichkeit, Einfluss auf die Untersuchung zu nehmen. Erst nach Beendigung der Messung kehrt das Karussell in die Ausgangsposition zurück.

### **2.5.3 Vakuumkontrollsystem**

Zur Vergleichbarkeit der Messungen muss in der Kapillare und der Apertur ein konstanter Blutfluss aufrecht erhalten werden. Wenn durch den Sog Blut über die Kapillare fließt, ändert sich der Druck in der Spritze. Dies wird mittels eines Drucksensors in der Spritze (s. Abb. 6) als Abweichung zum Sollwert von -40 mmHg erfasst und an einen Mikroprozessor gemeldet. Dieser veranlasst die Bewegung eines Kolbens in der Spritze zur Wiederherstellung des Soges.

### **2.5.4 System zur Zugabe der Starterlösung**

Zu Beginn der Inkubation wird vom Gerät selbständig zur Benetzung der Membran eine Starterlösung (NaCl 0,9 %) hinzugegeben. So werden die Aktivatoren ADP und Epinephrin aus der Membran gelöst.

### **2.5.5 Datenverarbeitungssystem**

Der PFA-100® hat ein kleines LCD-Display und eine angrenzende Tastenoberfläche. Damit kann die Patientenidentifikationsnummer/ Probennummer eingegeben werden. Es kann zwischen verschiedenen Programmen gewählt werden. Die Routineuntersuchungen erfolgen im selbständigen

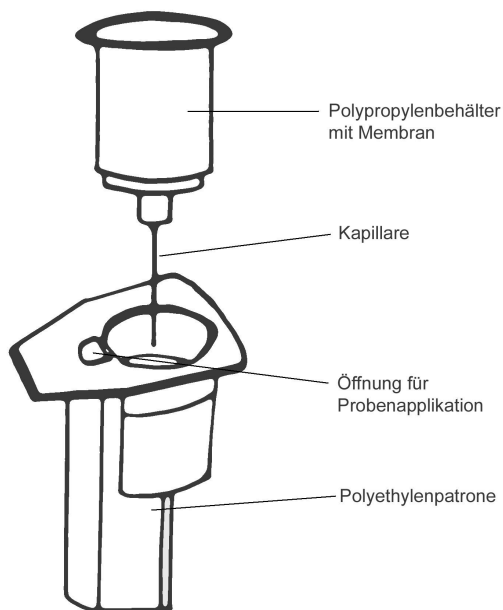
Modus. Nach Beendigung der Messung wurde vom Gerät ein Ausdruck der Messergebnisse angefertigt.

### **2.5.6 Qualitätskontrollsystem**

Das Gerät verfügt über ein eingebautes Qualitätskontrollsystem bestehend aus der Systeminitialisierung und dem Selbstdiagnosetest, das zu Beginn jedes Untersuchungstages ausgeführt wird. Es werden dabei das Vakuumsystem, der Karussellantrieb, das Inkubationssystem, die Speicherfähigkeit und der Startvorgang getestet. Zum Abschluss wird vom Gerät ein Fehlerprotokoll ausgedruckt.

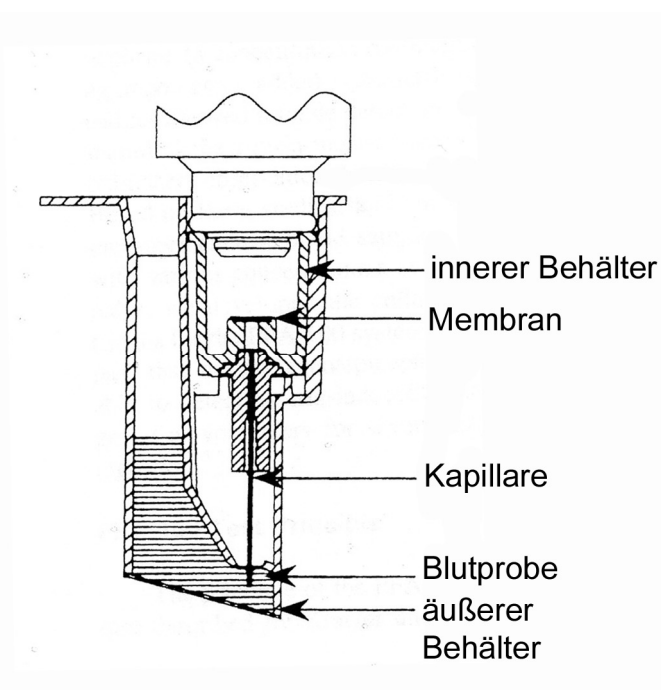
### **2.5.7 Die Messzelle**

Das zentrale Element des PFA-100® ist die Messzelle, die in zwei Ausführungen (mit Epinephrin- oder ADP-Beschichtung) existiert. Die Koll/EPI-Messzelle detektiert auch sensibel eine ASS-abhängige Thrombozytenfunktionsstörung und wird zuerst eingesetzt. Bei pathologischer VZ folgt die Messung mit der Koll/ADP-Messzelle [61] [62]. Die Messzellen sollten im Kühlschrank gelagert werden. Da sie bei der Messung Raumtemperatur haben sollten, werden sie 15 min. vor Messbeginn entnommen und nach Entfernung der Schutzfolie in das Karussell eingesetzt. Im Anschluss an die Messung wird die Messzelle verworfen. Sie besteht aus einem Polyethylengehäuse mit einer Vertiefung für die Blutprobenapplikation und aus einem eingesetzten Behälter aus Polypropylen mit eingelassener Kapillare (s. Abb 7).



**Abbildung 7:** Aufbau der PFA-100®-Messzelle (Anlehnung an Kundu et.al.1995[53])

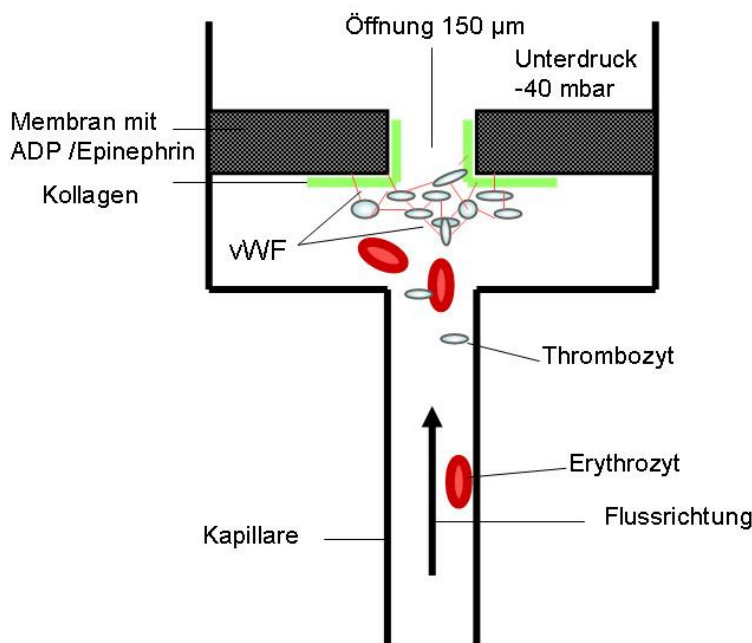
In letzteren ist eine biologisch aktive Membran eingebaut, in deren Mitte sich eine Öffnung von 147  $\mu\text{m}$  Durchmesser befindet. Die Kapillare besteht aus rostfreiem Stahl und misst 200  $\mu\text{m}$  im inneren Durchmesser. Ausgelöst durch den Unterdruck wird sie zu Beginn der Messung durch eine dünne Aluminiummembran gestochen, die während der Inkubationszeit das Blut von der Kapillare trennt.



**Abbildung 8:** PFA-100®-Messzelle im Querschnitt

### 2.5.8 Die Membran

Die Membran befindet sich im Polypropylenbehälter der Messzelle und enthält eine mittige Öffnung. Diese Standardfiltermembran besteht aus Nitrozellulose mit einer durchschnittlichen Porengröße von  $0,45\ \mu\text{m}$ . Die Unterseite der Membran ist mit  $2\ \mu\text{g}$  Typ I Kollagen aus Pferdesehnen und entweder  $10\ \mu\text{g}$  Epinephrin- bitartrat oder  $50\ \mu\text{g}$  Adenosin-  $5'$ -diphosphat (ADP) beschichtet.



*Abbildung 9: Aufbau der Apertur*

### 2.5.9 Referenzbereiche

In mehreren Studien wurden verschiedene Einflüsse auf die PFA-100®-Verschlusszeit an gesunden Probanden untersucht, um letztlich Referenzbereiche für den Test angeben zu können.

Männer zeigten beispielsweise in einer Studie von Haubelt et al. an 120 gesunden Probanden eine signifikant längere Koll/ADP-VZ als Frauen [39], außerdem waren abendliche Messungen länger als morgendliche [20] [39] [99].



Böck et al. zeigten an 309 Patienten, dass Rauchen v.a. bei Frauen den Koll/Epi-Messwert erhöhen kann [9]. Einen großen Einfluss auf das Messergebnis hat das Blutabnahmesystem [40] [61]. Um diese Schwankungen zu umgehen, werden für die PFA-100®-Messungen in der Transfusionsmedizin Marburg standardmäßig 5 ml- Monovetten der Firma Sarstedt verwendet, die 0,5 ml 0,106 molares (3,2 %) Natriumzitrat enthalten.

Da die Messergebnisse zwischen den verschiedenen Labors signifikant schwanken können, empfehlen mehrere Studien laborinterne Referenzbereichsbestimmungen [9]. Die Referenzbereiche für die einzelnen Patronen wurden anhand von gesunden Probanden im Rahmen der Doktorarbeit von Dr. Ansgar Möller im Gerinnungslabor der Transfusionsmedizin Marburg ermittelt [67].

Sie betragen beim Erwachsenen für die Koll/Epi- Patrone  $\leq 141$  s und für die Koll/ADP-Patronen  $\leq 118$  s. Die Probe sollte dabei nicht älter als 4 h sein. Im Labor sollte sie eine halbe Stunde liegen, bevor sie bearbeitet wird. Das dient der Verminderung einer möglichen, durch die Blutabnahme bedingten reversiblen Thrombozytenaktivierung, die eine Ursache schlecht reproduzierbarer PFA-Ergebnisse sein kann.

Kollagen/Epinephrin-VZ	$\leq 141$ s
Kollagen/ADP-VZ	$\leq 118$ s

**Tabelle 3:** Referenzbereiche PFA-100®-VZ

Doppelbestimmungen sind laut einer Studie von Bock et al. nicht nötig [9]. Neben der Verschlusszeit werden vom Gerät noch das geflossene Blutvolumen, der initiale Blutfluss und der Blutvolumenstrom ( $\Delta$ Blutvolumen/ $\Delta$ Zeit) angegeben. Diese Werte wurden in dieser Studie nicht ausgewertet, da sie nicht als Laborparameter des Patienten erfasst werden.

## 2.6 Vorgehen bei pathologischer Verschlusszeit

War die PFA- Verschlusszeit beim präoperativen Screening pathologisch, wurde von der Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Marburg die Empfehlung

gegeben, 0.3 µg Minirin® (DDAVP) pro kg Körpergewicht in 50 ml NaCl als Kurzinfusion über 30 min. etwa 90 min. vor OP beginnend zu verabreichen. Bei Bedarf wurde die Gabe intraoperativ wiederholt.

## 2.7 Zustand des Patienten präoperativ

Der Zustand des Patienten vor der Operation spielt vor allem im Vergleich mit dem postoperativen Zustand eine Rolle. Eine deutliche Verschlechterung könnte Folge einer schweren Blutungskomplikation sein und somit als ein Indikator für eine solche dienen.

### 2.7.1 Glasgow Coma Scale

Eine international gebräuchliche Einteilung, die den Bewusstseinszustand eines Patienten beschreibt, ist die Glasgow Coma Scale. Sie wurde 1974 von Teasdale und Jennet entwickelt, um Bewusstseinsstörungen schnell und einfach quantifizieren zu können, ohne dass medizinische Kenntnisse nötig sind [93]. Dabei werden die motorische und verbale Antwort und das Augenöffnen auf Aufforderung beurteilt. Die Reaktionen werden unterschiedlich stark bewertet (s. Tabelle 4) und die Punkte addiert. Es sind Werte zwischen 3 und 15 Punkten möglich.

GCS-Wert	Beste motorische Antwort	Beste verbale Antwort	Augenöffnen
6	Adäquat auf Aufforderung		
5	Gezielte Abwehr auf Schmerzreiz	Voll orientiert, prompte Reaktion	
4	Ungezielte Abwehr, Massenbewegungen	Verwirrt, desorientiert	Spontan
3	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	Verworren, unangemessen	Auf Aufforderung
2	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz
1	Keine Bewegung	Keine	Kein Augenöffnen

**Tabelle 4:** Glasgow Coma Scale nach Teasdale, 1974 [93]

Beim Schädelhirntrauma wird beispielsweise unterteilt in

Leichtes SHT:	GCS 13-15
Mittelschweres SHT:	GCS 9-12
Schweres SHT:	GCS 3-8

Diese Einteilung kann zur Orientierung herangezogen werden, um einen GCS-Wert besser einordnen zu können.

Die Werte wurden jeweils aus dem OP- Bericht abgeleitet oder diesem direkt entnommen.

## 2.7.2 ASA- Klassifikation

In der Universitätsklinik Marburg sollte jeder chirurgische Patient präoperativ vom betreuenden Anästhesisten standardmäßig einer ASA- Klasse zugeordnet werden. Diese 1941 von Saklad- Meyer eingeführte Einteilung der *American Society of Anesthesiologists* (ASA) [85] erfolgt anhand des präoperativen Gesundheitszustandes eines Patienten und wurde entwickelt, um statistische Erhebungen von perioperativen Komplikationen zu ermöglichen. Im Jahr 1963 wurde die Einteilung auf fünf Klassen gekürzt [3] und stellt mittlerweile die international am häufigsten genutzte Einteilung zur präoperativen Risikoabschätzung dar.

ASA-Wert	
1	Normaler, gesunder Patient
2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
5	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht 24 Stunden überleben wird

**Tabelle 5:** ASA- Klassifikation des Gesundheitszustandes präoperativer Patienten [3]

Auf der Homepage der ASA ist noch eine weitere Klasse (6) aufgeführt, die einen hirntoten Patienten beschreibt, der zur Organentnahme operiert wird.

Zahlreiche Studien belegen die Korrelation von ASA-Wert und perioperativer Mortalität [25] [72] [98]. Auch der perioperative Blutverlust korreliert signifikant mit steigender ASA-Klasse, wie Wolters et al. in einer prospektiven Studie mit 6301 Patienten zeigten [98]. Somit ist auch in dieser Studie die ASA-Klasse erfasst worden, um einen Eindruck des präoperativen Zustandes des Patienten zu bekommen.

## **2.8 Operation**

### **2.8.1 Allgemeines und Verlauf**

Als möglicher Hinweis auf eine Verzögerung der OP durch Blutungskomplikationen wurden die OP-Dauer und die Anästhesiedauer anhand der Anästhesieprotokolle erfasst. Um eine ggf. durchschnittlich längere Operationszeit aufgrund von verstärktem Einsatz unerfahrener Operateure in einer Gruppe zu erkennen, wurde jedem Operateur ein Erfahrungsgrad zugeschrieben und diese dann verglichen. Dabei erhielt der Chefarzt den Grad 3, Oberärzte Grad 2 und Assistenzärzte (auch Fachärzte, die nicht Oberarzt sind) Grad 1. Medikamente, insbesondere DDAVP-Derivate und Antifibrinolytika, die während der OP verabreicht wurden, wurden notiert. Besonderheiten im Verlauf der OP wurden erfasst und gesondert ausgewertet, wenn sie im Anästhesie- oder im OP-Protokoll erwähnt wurden.

### **2.8.2 Intraoperativer Blutverlust**

Die Angaben zum geschätzten intraoperativen Blutverlust konnten nur unvollständig anhand des Anästhesieprotokolls erhoben werden, da sie teilweise nicht notiert wurden. In zahlreichen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass das geschätzte verlorene Blutvolumen deutlich vom realen Blutverlust abweicht, wobei das Volumen meist überschätzt wird. Die Abweichung ist laut Yoong et al. umso größer, je kleiner die geschätzte Blutmenge ist. Laut dieser Studie weichen die Schätzungen dort bis 540 % vom

realen Wert ab [100]. Daher wird dieses Kriterium in dieser Studie allenfalls als hinweisendes Kriterium zur Beurteilung der Blutungsneigung miterfasst.

### **2.8.3 Hämoglobinwert als Parameter für Blutverlust**

Hämoglobin ist das Haupttransportprotein für Sauerstoff in unserem Körper und somit lebenswichtig für die Zellatmung. Die Hämoglobinkonzentration wird in der Klinik routinemäßig präoperativ im Rahmen des Blutbildes bestimmt, um Anämien zu erkennen und noch vor einer geplanten Operation zu behandeln. Der Hb-Wert spielt dabei eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zur Vermeidung einer anämischen Hypoxie. Der Hämoglobinwert ist eine Konzentrationsangabe, die den Anteil des Hämoglobins am Gesamtblutvolumen widerspiegelt. Bei Blutverlust nehmen aber zelluläre Bestandteile (und somit auch Hämoglobin) und Plasma zu gleichen Teilen ab, wodurch sich der Hb-Wert nicht ändert. Erst sekundär durch eine schnellere Wiederherstellung des Plasmavolumens (durch Umverteilung und durch Substitution kolloidaler und kristalliner Lösungen) bei nur langsamer Rekrutierung und Neubildung der Erythrozyten sinkt der Hb-Wert. Daher ist eine Aussage über den Blutverlust erst mit einer gewissen Verzögerung möglich, eine Kontrolle des Hb-Wertes intra- und postoperativ aber dennoch sinnvoll. Laut der Leitlinie der BÄK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (zuletzt geändert 2008) [6] kann ein akuter Blutverlust bis zu einem Hb-Wert von 6 g/dl bei Normovolämie kompensiert werden, ohne dass bleibende Schäden entstehen [56] [60] [96]. Beim Auftreten physiologischer Reaktionen, wie Tachykardie, Hypotension, Dyspnoe u.a., sollten aber auch bei darüber liegenden Hb-Werten Erythrozytenkonzentrate (und ggf. zusätzlich Plasma) transfundiert werden [6] [59] [87] [88].

### **2.8.4 Transfusionsbedarf**

Anhand der Anästhesieprotokolle und der Krankenakten der Intensivüberwachung wurde die Anzahl von transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor VIII, PPSB) erfasst, die von OP-Beginn

bis 24 Uhr desselben Tages verabreicht wurden. Diese Daten wurden zur Kontrolle mit denen der Transfusionsmedizin verglichen.

Außerdem wurde der Verbrauch an kristalliner und kolloidaler Lösung während der OP-Zeit erhoben, da ein vermehrter Verbrauch hinweisend für einen erhöhten intraoperativen Blutverlust sein kann. Bei einem Blutverlust mit bestehendem Hb > 6 g/dl und erhaltener Kreislaufkompensation ist es üblich und wird laut der bereits erwähnten BÄK-Leitlinie empfohlen, vorerst mit kolloidalen und kristallinen Lösungen zu substituieren [6].

### **2.8.5 Subjektive intraoperative Blutungsneigung**

Die Operateure der Abteilung für Neurochirurgie in Marburg sind dazu angehalten, bei einer intraoperativ subjektiv empfundenen vermehrten Blutungsneigung des Patienten, diese auch im OP-Bericht zu erwähnen. Eine solche Bemerkung wurde als möglicher Hinweis auf eine Gerinnungsstörung als Merkmal 1 (subjektive Blutungsneigung), ein Ausbleiben eines Hinweises mit 0 (keine subjektive Blutungsneigung) vermerkt.

## **2.9 Beurteilung des postoperativen Zustandes**

### **2.9.1 Glasgow Coma Scale**

Ein Parameter zur Beurteilung des postoperativen Zustandes des Patienten ist die schon in Kap. 2.7.1 beschriebene Glasgow Coma Scale. Die postoperativen Werte wurden jeweils dem Arztbrief direkt entnommen oder aufgrund der Beschreibung des Patientenzustandes abgeleitet.

### **2.9.2 Glasgow outcome score**

Nach einer schweren Schädigung des Gehirnes kann nicht immer, wie es häufig bei anderen Organsystemen der Fall ist, mit einer vollständigen Heilung und Wiederherstellung aller Fähigkeiten gerechnet werden. Eine solche schwere Schädigung kann auch im Rahmen einer Operation auftreten. Zur besseren Beurteilung des langfristigen Outcomes nach einer Hirnschädigung

haben Jennet und Bond erstmalig eine Einteilung, den Glasgow outcome score (GOS) vorgeschlagen [45]. Dabei werden die Patienten nach ihrem vegetativen Zustand in eine von fünf Gruppen eingeteilt. Je höher der Wert, desto besser ist die Prognose.

GOS-Wert		
1	Tod	Nur bei Tod durch Gehirnverletzung
2	Persistierender vegetativer Zustand	Lange nicht ansprechbar, können nicht sprechen
3	Schwere Behinderung, aber bei Bewusstsein	Angewiesen auf tgl. Unterstützung
4	Mäßige Behinderung	Behindert, aber unabhängig
5	Gute Erholung	Normales Leben möglich bei geringen neurologischen und/oder psychologischen Defiziten

**Tabelle 6:** Glasgow Outcome Score nach Jennet und Bond, 1975 [45]

In dieser Studie wurde der GOS aus dem Arztbrief abgeleitet.

### 2.9.3 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Als Hinweis für den postoperativen Zustand des Patienten und die Schwere möglicher Komplikationen wurde die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation erfasst, wobei als Tag 1 der OP-Tag galt.

## 2.10 Auswertung der postoperativen CT- Aufnahmen

Zur frühen Erkennung postoperativer Blutungen mit potenziell raumfordernder

Wirkung aber auch eines schweren Hirnödems werden bei jedem Patienten nach einer intrakraniellen OP routinemäßig CT-Kontrollen durchgeführt.

Die Befunde der Radiologischen Abteilung wurden nach Hinweisen auf Einblutungen untersucht. Blutungen jeder Größe wurden dabei erfasst. Lediglich die Befundtexte dieser Fälle wurden kopiert (ohne Patientendaten und Untersuchungsdatum). Die Befunde wurden dann verblindet, also ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit, von Dr. J. R., FA für Neurochirurgie, noch einmal ausgewertet und in relevante und nicht relevante Blutungen unterteilt. Dabei sind Blutungen als relevant zu betrachten, wenn:

- Ein Liquoraufstau im Ventrikelsystem vorliegt
- Eine deutliche Mittellinienverlagerung besteht
- Ein Einbruch der Blutung in das Ventrikelsystem stattgefunden hat (wegen der Gefahr des Liquoraufstaus)
- Immer wenn der Patient eine deutliche Verschlechterung der Bewusstseinslage bei vorliegender Einblutung zeigt (dem Neurochirurgen in diesem Fall bei ausschließlicher Angabe der CT-Befunde nicht bekannt, aber klinisch relevant)

In drei Fällen waren die Originalbilder nötig, um eine Entscheidung über die Relevanz der Einblutung treffen zu können. Das hat zur Entblindung geführt, da die Patientendaten zur Beurteilung der CT-Bilder erforderlich waren. Dies betraf zwei Patienten der PFA-Gruppe und einen Patienten der Non-PFA-Gruppe. Keine dieser Nachblutungen wurde als relevant eingestuft.

## **2.11 Statistische Auswertung**

Als Nullhypothese  $H(0)$  wurde beim Vergleich der einzelnen Parameter der zwei Gruppen festgelegt:

$H(0)$ : Die zwei Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich des angegebenen Merkmals.

$H(1)$ : Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des angegebenen Merkmals.



Zur Beschreibung der demografischen Daten der zwei Gruppen wurden bei kontinuierlichen Variablen Mittelwert, Standardabweichung, Maximum und Minimum, bei kategorialen Variablen wurden Anzahl und der prozentuale Anteil angegeben.

### **2.11.1 t-Test unverbundener Stichproben**

Bei annähernd normalverteilten Stichproben (wie z.B. Alter, Gewicht und Größe) konnte der t-Test angewandt werden. Es wurde immer eine zweiseitige Fragestellung geprüft, d.h. anhand der Mittelwerte zweier Stichproben wurde geprüft, ob die Erwartungswerte zweier Grundgesamtheiten gleich oder ungleich sind [97].

### **2.11.2 Wilcoxon Test**

Bei nicht normalverteilten Variablen wurde auf den von Wilcoxon entwickelten Rangsummentest zurückgegriffen, wie z. B. beim Vergleich der Menge transfundierter Blutprodukte.

### **2.11.3 Chi-Quadrat**

Der Chi-Quadrat-Test gehört zu den Anpassungstests und dient zur Prüfung ordinal oder nominal skaliertter Merkmale. In dieser Arbeit wurden die ASA-Werte der Patienten mittels dieses Tests verglichen.

### **2.11.4 Exakter Test nach Fisher**

Da bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen der Chi-Quadrat-Test nicht verwendet werden kann, wurde beim Vergleich der Zahl der transfundierten Patienten, der Verteilung des Geschlechtes und der Häufigkeit des Auftretens einer intraoperativen Blutungsneigung auf den exakten Test nach Fisher zurückgegriffen [97]

### **2.11.5 Odds ratio und 95%- Konfidenzintervall**

Ein Assoziationsmaß, dass auch in retrospektiven Auswertungen eingesetzt werden kann, ist das Verhältnis zweier Chancen (Odds ratio). Dieses wurde zur Beurteilung der Zahl der transfundierten Patienten, der Zahl der relevanten Blutungen und der subjektiven Gerinnungsstörungen angewendet. Zur Schätzung des Unsicherheitsbereiches der Odds ratio wurde ein 95%-Konfidenzintervall angegeben, das den gesuchten Parameter mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% enthält [44].

### **2.11.6 Bestimmung der p-Werte**

Die Wahrscheinlichkeit, sich bei der Annahme einer Hypothese zu irren, wird durch den p-Wert angegeben. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SAS 9.1.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demografie

Während des Zeitraumes von jeweils 9 Monaten wurden in der Non-PFA-Gruppe 102 Patienten erfasst und in der PFA-Gruppe 93. Der jüngste Patient war bei Operation 8 Jahre alt, der älteste 86 Jahre. Tabelle 7 zeigt den Vergleich der Gruppen anhand verschiedener Ausgangswerte.

Parameter	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)	P-Wert
<b>Alter (SD) (Min-Max)</b>	50 (16) (11 - 79)	50 (18) (9 - 87)	0.91 (t-Test)
<b>Geschlecht männlich/weiblich (%)</b>	54/48 (53/47)	45/48 (48/52)	0.57 (Fishers exakter Test)
<b>Größe [cm] (SD)</b>	172 (10)	172 (10)	0.74 (t-Test)
<b>Gewicht [kg] (SD)</b>	77.7 (16.5)	79.2 (16.9)	0.55 (t-Test)
<b>BMI (SD) (Min-Max)</b>	26.3 (4.9) (16.5 - 47.8)	26.9 (5.0) (17.5-42.3)	0.43 (t-Test)
<b>ASA (%)</b>			0.39 (Chi-Quadrat)
1	13 (12.7)	9 ( 9.7)	
2	48 (47.1)	40 (43.0)	
3	33 (32.3)	39 (41.9)	
4	0 ( 0.0)	1 ( 1.1)	
Nicht dokumentiert (n.d.)	8 ( 6.9)	4 ( 4.3)	

Parameter	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)	P-Wert
<b>GCS präoperativ Median (Min-Max)</b>	15 (13 – 15) n. d. = 6	15 (5 - 15) n. d. = 3	0.27

*Tabelle 7: Ergebnisse: demografische Daten, ASA und GCS (Glasgow Coma Scale) präoperativ*

### 3.2 Präoperative Laborwerte

Parameter	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)	P-Wert
<b>Thrombozyten [x10<sup>3</sup>/µl] Mittel (SD)</b>	257 (64)	254 (80)	0.72
<b>Präoperativer Hb-Wert [g/l]<sup>a</sup> (SD) (Min - Max)</b>	144 (13.7) (103 - 182) n. d. = 1	143 (16.5) (87 - 184) n. d. = 6	0.77
Männer	149 (12.2)	152 (13.8) n. d. = 4	0.19
Frauen	139 (13.4) n. d. = 1	136 (14.7) n. d. = 2	0.28
<b>INR</b>	0.99 (0.88 – 1.30)	0.98 (0.81 – 1.30)	0.19
<b>aPTT [s]</b>	28 (22 – 57)	28 (20 – 38)	0.33
<b>Fibrinogen [g/l]</b>	2.9 (1.0 – 8.0)	2.9 (1.5 – 7.0)	0.13
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	0.83 (0.21)	0.79 (0.21)	0.22
<b>PFA Koll/ADP [s] Koll/Epi [s]</b>	n. a.	99 (65 - >300) 107 (62 - >300)	n. a.

*Tabelle 8: Ergebnisse: durchschnittliche präoperative Laborwerte*

Bei den Gerinnungswerten und PFA-Daten wurden Median (Minimum – Maximum) angegeben und der Wilcoxon-Test angewendet, bei Thrombozyten

und Kreatinin wurden Mittelwert (Standardabweichung) angegeben und der t-Test angewendet.

### 3.3 Diagnosen

Die Einteilung der Diagnosen erfolgte weitestgehend nach der auch klinisch weltweit angewandten WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems von Louis et al. [58]. Bei einigen Patienten konnte weder im OP-Protokoll noch im Arztbrief eine histologische Diagnose gefunden werden. Dies ist beispielsweise infolge einer frühzeitigen Entlassung der Patienten denkbar, wobei der Arztbrief vor dem Erhalt des Ergebnisses der Histologie verfasst wurde. Diese Patienten sind unter der Gruppe *nicht genauer beschrieben* zusammengefasst.

Diagnose	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)
	n (%)	n (%)
<b>Neuroepitheliale Tumoren</b>		
Astrozytische Tumoren/ Gliome	33 (32.4)	37 (39.8)
Tumoren der Pinealisregion		
Pineozytome	2 (2.0)	1 (1.1)
Pinealiszyste	2 (2.0)	1 (1.1)
Embryonale Tumoren		
Medulloblastome	1 (1.0)	1 (1.1)
<b>Tumoren der Hirnnerven</b>		
Schwannome/Neurinome		
Trigemminusneurinome	1 (1.0)	0
Akustikusneurinome	1 (1.0)	2 (2.2)
<b>Meningeale Tumoren</b>		
Meningeome	24 (23.5)	16 (17.2)
Mesenchymale Tumoren		
Hämangioperizytome	1 (1.0)	2 (2.2)

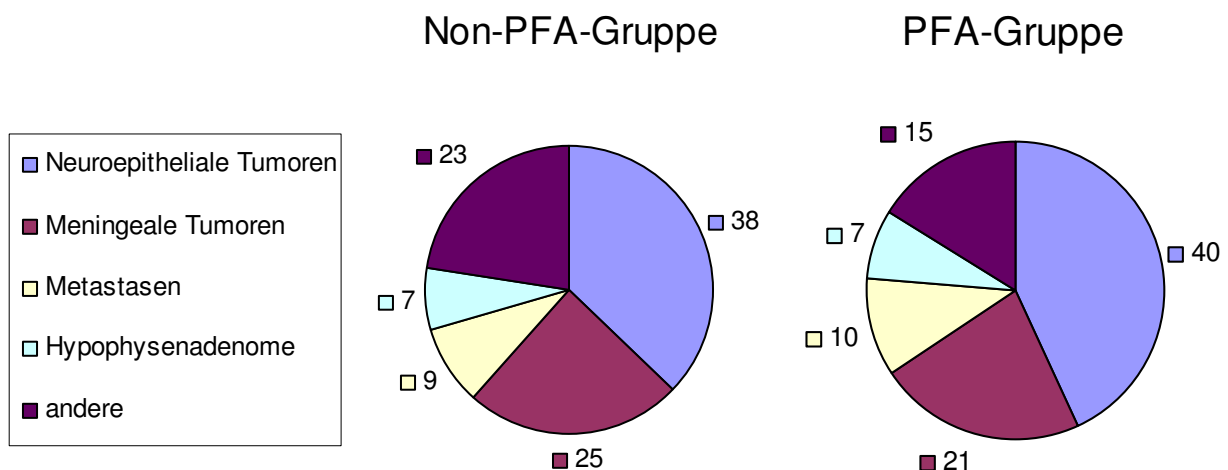
Diagnose	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)
Chondrosarkome	0	1 (1.1)
Osteome	0	1 (1.1)
<b>Lymphome</b>	3 (2.9)	2 (2.2)
<b>Tumoren der Sellaregion</b>		
Hypophysenadenome	7 (6.9)	7 (7.5)
<b>Metastasen</b>	9 (8.8)	10 (10.8)
<b>Andere</b>		
Arachnoidalzysten	3 (2.9)	1 (1.1)
Koloidzysten	2 (2.0)	2 (2.2)
Abszess	1 (1.0)	0
Chordome	2 (2.0)	0
Eosinophiles Granulom	2 (2.0)	1 (1.1)
Epidermoide	2 (2.0)	0
Cholesteatom	0	1 (1.1)
Hämangioblastom	0	1 (1.1)
<b>Nicht genauer beschrieben</b>	6 (5.9)	6 (6.5)

**Tabelle 9:** Verteilung der operierten Raumforderungen in beiden Gruppen

In der nachfolgenden Tabelle 10 sind die Raumforderungen/Diagnosen noch einmal in fünf Gruppen zusammengefasst, um eine valide statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test durchführen zu können. Dazu wurden alle Diagnosen, die weniger als fünf Patienten betrafen, in die Gruppe „andere“ eingeordnet.

Diagnose	Non-PFA-Gruppe	PFA-Gruppe	p-Wert
Neuroepitheliale Tumoren (z. B. Astrozytom, Gliom)	38	40	0.79 (Chi-Quadrat)
Meningeale Tumoren (z. B. Meningeom)	25	21	
Metastasen	9	10	
Hypophysenadenome	7	7	
Andere	23	15	

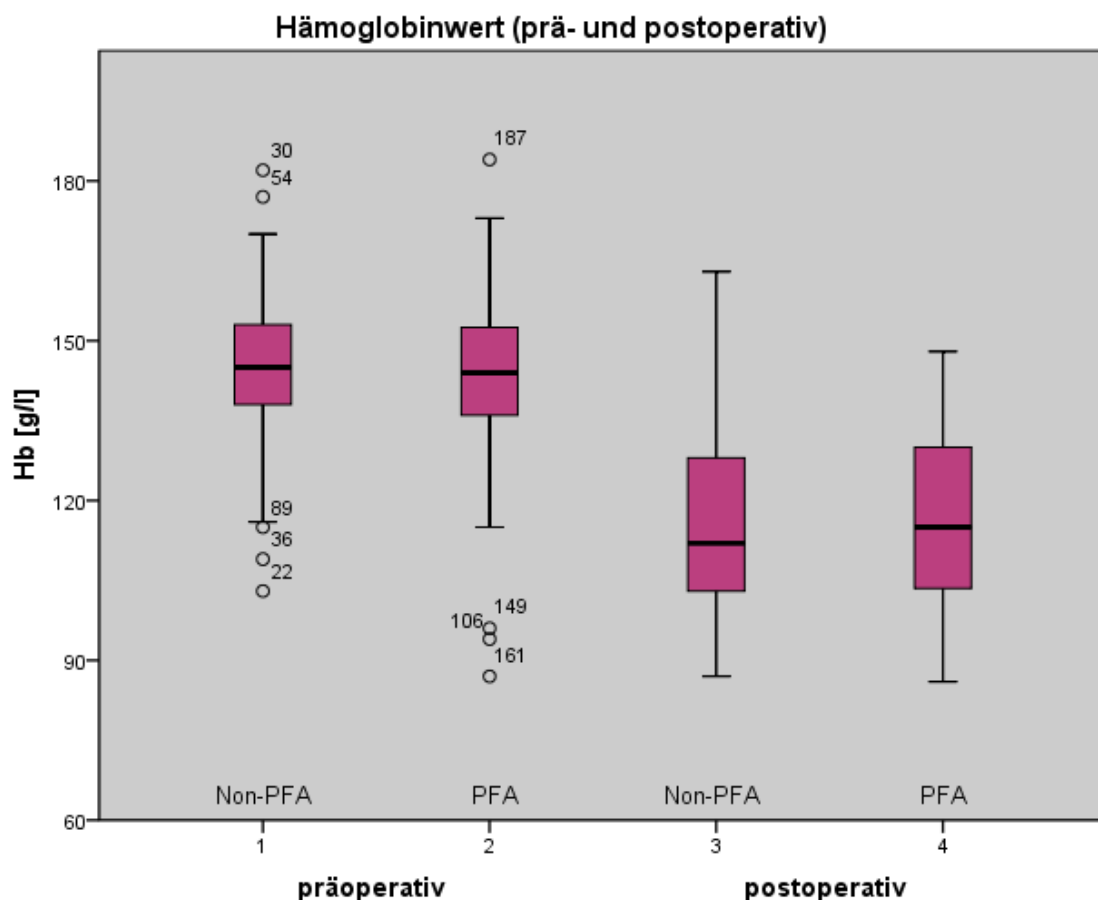
**Tabelle 10:** Zusammenfassung der operierten Raumforderungen in fünf Gruppen



**Abbildung 10:** Verteilung der Diagnosen (in grober Einteilung) in beiden Gruppen

### 3.4 "Outcome" Intra- und postoperativer Vergleich

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse des Vergleiches der intra- und postoperativen Parameter insbesondere hinsichtlich der Blutungsneigung und des Outcomes der zwei Gruppen zusammengefasst. Dabei zeigt sich, wie bereits beim präoperativen Hb-Wert ( $p = 0.77$ ), auch eine gute Vergleichbarkeit der postoperativen Hb-Werte ( $p = 0.9$ ).



**Abbildung 11:** Diagramm: Hb prä- und postoperativ in beiden Gruppen

Die Dauer der Eingriffe als möglicher Hinweis auf Komplikationen, hier angegeben durch die Operations- ( $p = 0.51$ ) und die Anästhesiedauer ( $p = 0.44$ ), unterschied sich in den Gruppen ebenfalls nicht signifikant. In der Non-PFA-Gruppe wurden zwar mehr Patienten (31 % zu 18 % in der PFA-Gruppe) vom Chefarzt operiert, jedoch konnte sich bei der Verteilung auf die drei definierten Gruppen (Erfahrungsgrad des Chirurgen) insgesamt kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.1$ ) gefunden werden. Bei der Analyse der



transfundierten Blut- und Gerinnungsprodukte (EK, FFP, Thrombozyten, PPSB und Fibrinogen) wurden sowohl die Zahl der transfundierten Patienten als auch die transfundierten Einheiten betrachtet. Auch hier konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Anzahl der Patienten mit FFP- und Fibrinogentransfusionen war sogar gleich ( $p = 1$ ). PPSB wurden in keiner Gruppe verabreicht.

Ein signifikanter Unterschied fand sich in Anzahl der Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden ( $p = 0.045$ ) von 4.9 % in der Non-PFA-Gruppe und 14 % in der PFA-Gruppe. Es gab auch Unterschiede bei der Transfusion von Aprotinin (2 % zu 4.5 %) und Tranexamsäure (0 % zu 2,2 %) zugunsten der PFA-Gruppe, aber bei geringer Anzahl von Transfusionen ohne Signifikanz.

Die aus dem Operationsbericht entnommene „subjektive Blutungsneigung“ ergab mit 3.9 % in der Non-PFA-Gruppe und 6.5 % in der PFA-Gruppe keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.42$ ). Auch das Auftreten von relevanten postoperativen Einblutungen war mit jeweils zwei in beiden Gruppen vergleichbar ( $p = 1.0$ ).

Die Parameter zur Beurteilung des postoperativen Zustandes der Patienten zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen auf. So stellten sich die Mittelwerte des GCS (postoperativ) in der Non-PFA-Gruppe mit 14.6 Punkten und mit 14.8 Punkten in der PFA-Gruppe vergleichbar dar ( $p = 0.69$ ). Auch die Differenz von präoperativem und postoperativem GCS ( $p = 0.45$ ), der GOS ( $p = 0.1$ ) und die Dauer auf Intensivstation ( $p = 0.37$ ) waren nicht signifikant unterschiedlich.

Parameter	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)	P-Wert
<b>Postoperativer Hb-Wert (g/l)<sup>a</sup> (SD) (Min - Max)</b>	116 (17.8) (87 - 163) n.d. = 3	116 (15.7) (86 - 148) n.d. = 6	0.90
Männer	120 (17.7)	124 (14.6) n.d. = 5	0.37
Frauen	111 (16.7) n. d. = 3	110 (14.1) n. d. = 1	0.87

Parameter	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)	P-Wert
Operationsdauer [min] (SD) (Min - Max)	294 (148) (40 - 730)	281 (123) ( 40 - 660) n. d. = 2	0.51
Anästhesiedauer [min]	400 (159) (120 - 845)	384 (131) (125 - 765) n. d. = 1	0.44
Erfahrung des Chirurgen (%)	n. d. = 6	n. d. = 3	<b>0.10</b>
1	14 (14.6)	16 (17.8)	
2	52 (54.2)	58 (64.4)	
3	30 (31.3)	16 (17.8)	
Transfusionen inkl. Plasmaderivate ( Zahl transfundierte Patienten)			<b>Fishers exakter Test (Odds ratio, OR)</b>
EK	12 (11.8)	7 (7.5) n. d. = 1	0.35 OR = 0.6 (95 %-KI 0.2 - 1.6)
FFP	17 (16.7)	16 (17.2) n. d. = 1	1.0 OR = 1.0 (95 %-KI 0.5 - 2.2)
Thrombozyten	2 (2.0)	4 (4.3) n. d. = 1	0.43 OR = 2.3 (95 %-KI 0.4 - 12.6)
PPSB	0	0	Nicht getestet
Fibrinogen	3 (2.9)	3 (3.2)	1.0 OR = 1.1 (95 %-KI 0.2 - 5.6)
Transfusionen inkl. Plasmaderivate ( im Median transfundierte Einheiten)			<b>Wilcoxon</b>
EK	0 (0 - 7) (Mittel 0.26)	0 (0 - 10) (Mittel 0.30) n. d. = 1	0.39
FFP	0 (0 - 8) (Mittel 0.58)	0 (0 - 10) (Mittel 0.59) n. d. = 1	0.91
Thrombozyten	0 (0 - 1) (Mittel 0.02)	0 (0 - 2) (Mittel 0.07) n. d. = 1	0.33

Parameter	Non-PFA-Gruppe (n=102)	PFA-Gruppe (n=93)	P-Wert
PPSB	0	0 n. d. = 1	Nicht getestet
Fibrinogen (g)	0 (0 - 4) (Mittel 0.08)	0 (0 - 3) (Mittel 0.08)	0.91
<b>Medikamentöse hämostatische Therapie; N (%)</b>			<b>Fishers exakter Test OR</b>
DDAVP	5 (4.9 %)	13 (14.0 %)	<b>0.045 OR = 3.2 (95 %-KI 1.1 - 9.2)</b>
Aprotinin	2 (2.0 %)	5 (5.4 %)	0.14 OR = 2.8 (95 %-KI 0.5 - 15.0)
Tranexamsäure	0 (0.0 %)	2 (2.2 %) n. d. = 1	0.22 OR = 5.7 (95 %-KI 0.3 - 119.6)
<b>Klinische Daten</b>			<b>Fishers exakter Test OR</b>
Intraoperative Blutungsneigung	4 (3.9 %)	6 (6.5 %)	0.42 OR = 1.7 (95 %-KI 0.5 - 6.2)
<i>Relevante postoperative Blutungskomplikation (CT- gesichert)</i>	2 (2.0 %)	2 (2.2 %)	1.0 (Fishers exakter Test) 0.93 (Chi-Quadrat) OR = 1.05 (95 % KI 0.39 - 2.82)
<b>Zustand des Patienten postoperativ</b>			(Wilcoxon)
GCS postoperativ Median (Min-Max)	15 (3 - 15) n. d. = 6	15 (8 - 15) n. d. = 3	0.69
Differenz GCS (präop) – GCS ( postop) Median (Min - Max)	0 (-1 - +12) n. d. = 6	0 (-1 - +1) n. d. = 3	0.46
GOS Median (Min - Max)	5 (1 - 5) n. d. = 6	5 (3 - 5) n. d. = 3	0.10
Dauer auf Intensivstation [d] Median (Min - Max)	2 (0 - 33) n. d. = 1	2 (0 - 43) n. d. = 1	0.37

**Tabelle 11:** Intra- und postoperative Ergebnisse

### 3.5 Patienten mit relevanten Einblutungen

Insgesamt kam es bei 35 Patienten (19 in der Non-PFA-Gruppe, 16 in der PFA-Gruppe) zu postoperativen Einblutungen (laut CT-Befund). Davon wurden vier in der Auswertung der postoperativen CT-Befunde durch einen Facharzt für Neurochirurgie als relevant eingestuft. Drei der vier Patienten erhielten eine Revisionsoperation zur Hämatomentlastung.

#### 3.5.1 Darstellung der Fälle mit relevanten Einblutungen

Da die raumfordernde intrakranielle Blutung die gefährliche Komplikation darstellt, die mit Hilfe des PFA-Screenings verhindert werden soll, werden diese vier Fälle anschließend etwas genauer beleuchtet.

*Patienten der Non-PFA-Gruppe:*

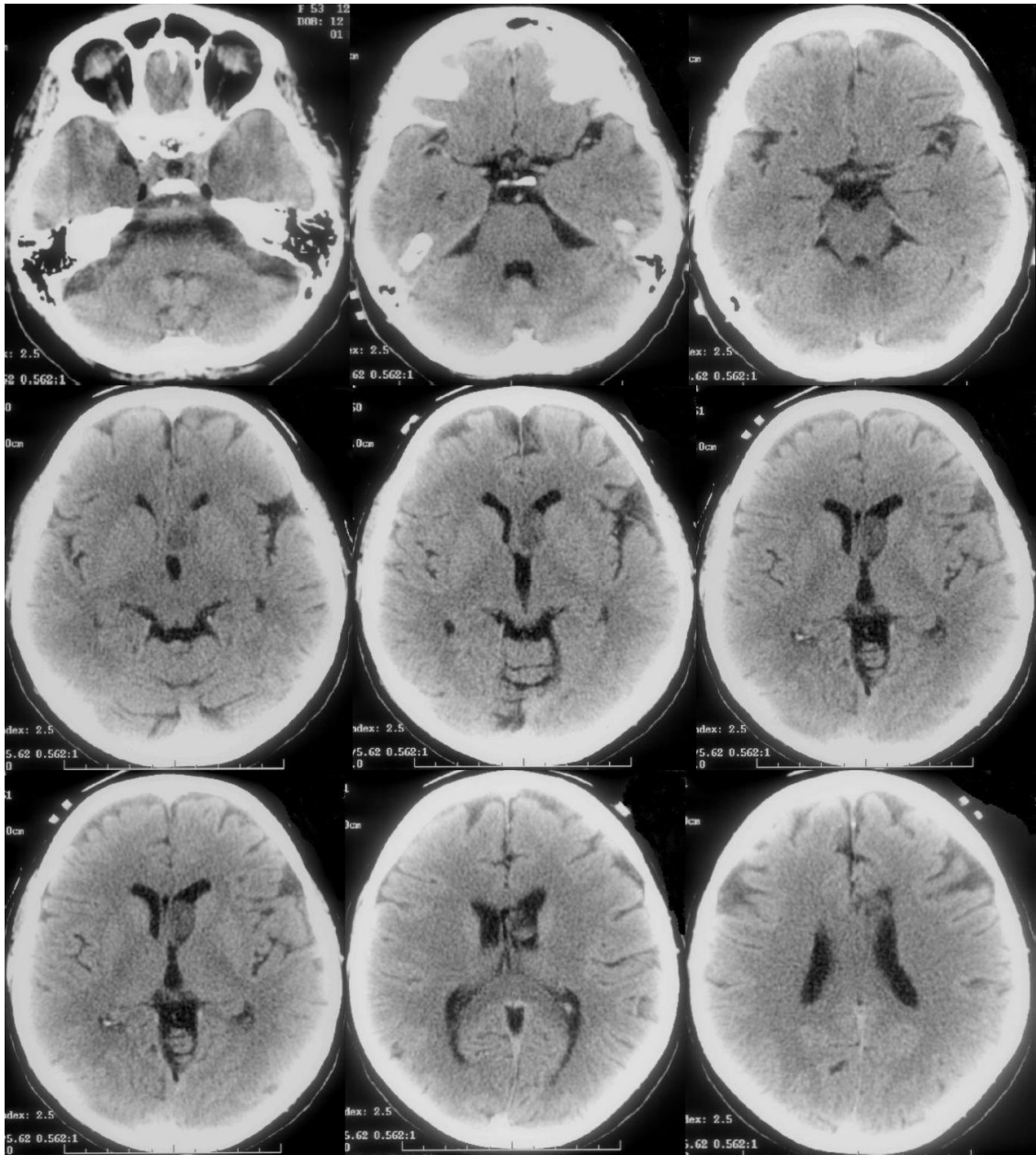
##### Patientin 1

(53 Jahre, BMI 31) erhielt eine Exstirpation eines intraventrikulären Astrozytoms.

Die präoperative Kontrolle von Gerinnungsparametern, Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl war unauffällig.

Die Operation wurde von einem Oberarzt durchgeführt. Es wurden keine intraoperativen Komplikationen beschrieben, insbesondere keine Blutprodukte oder gerinnungsfördernden Medikamente verabreicht und keine vermehrte Blutungsneigung der Patientin beobachtet.

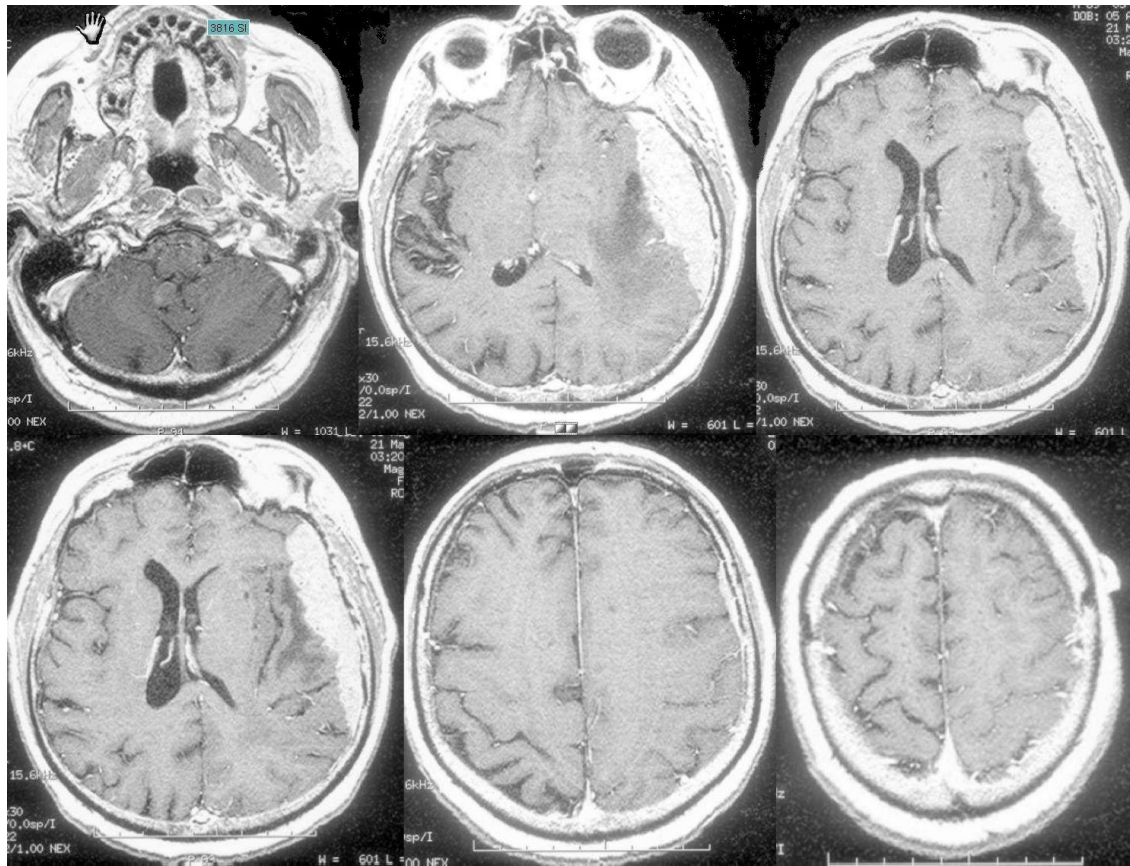
Postoperativ kam es allerdings zweimalig zu cerebralen Einblutungen, die jeweils einer **Revisionsoperation** bedurften. Die Patientin verbrachte 13 Tage auf der Intensivstation und konnte mit einem GCS von 15 und einem GOS von 5 entlassen werden.



*Abbildung 12: Präoperatives MRT zur Darstellung des Tumors im linken Seitenventrikelvorderhorn mit geringem Mittellinienshift nach rechts, kein Liquoraufstau*

## Patient 2

(69 Jahre, BMI 28) kam zur Entfernung eines **frontotemporalen Meningeoms**. Bei Vorstellung in der Klinik war er bei klarem Bewusstsein mit einem GCS von 15. Sowohl die Gerinnung, als auch Hb und Thrombozytenzahl waren präoperativ unauffällig.



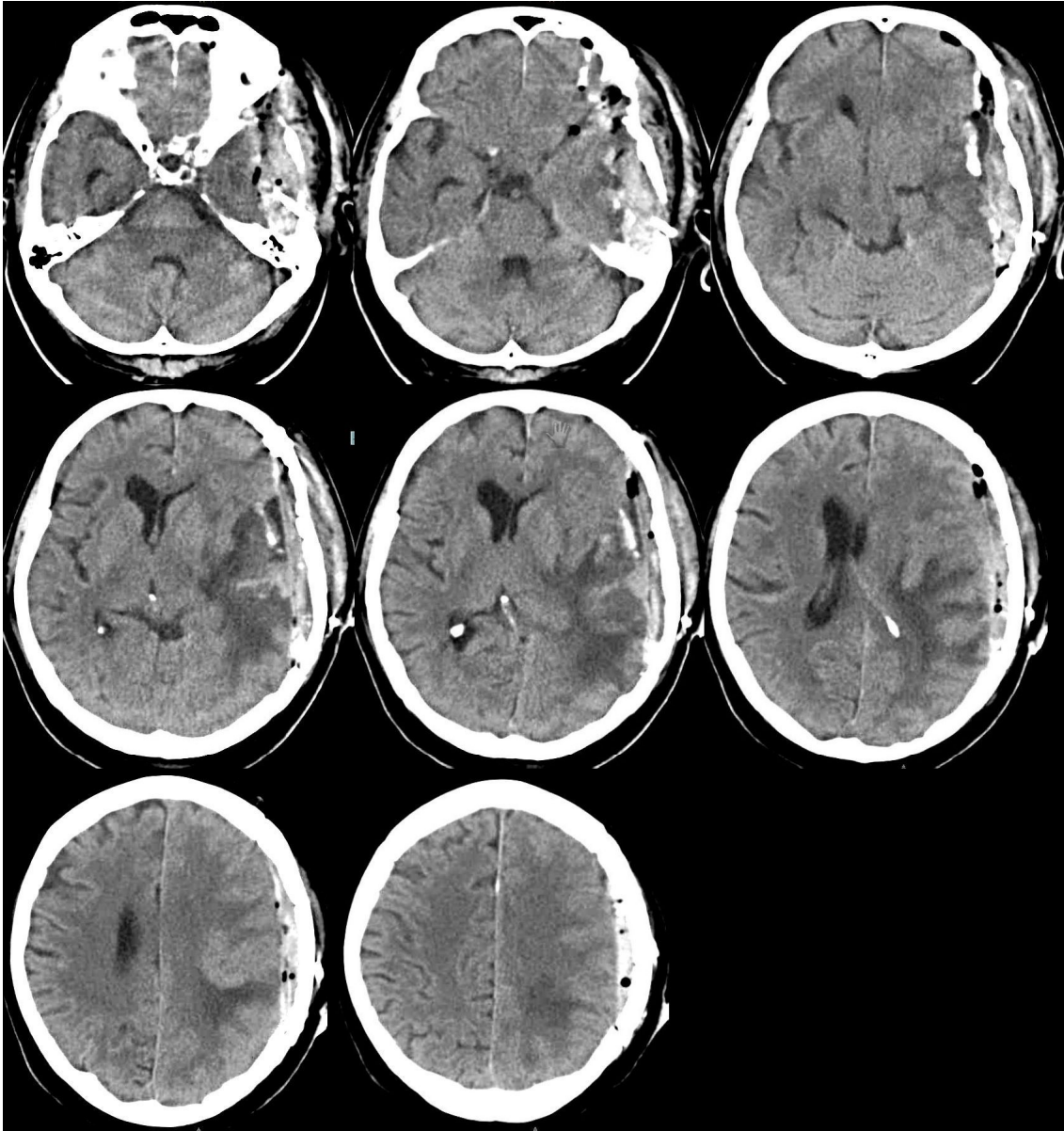
***Abbildung 13:** Präoperatives MRT zur Darstellung der Ausdehnung des links fronto-temporalen Meningeoms mit perifokaler Ödemzone im Bereich der Inselrinde und Pellottierung des linken Seitenventrikels*

Die Operation wurde vom Chefarzt durchgeführt.

Im OP-Bericht wurde explizit eine **vermehrte Blutungsneigung** des Patienten erwähnt. Es wurden **7 EK, 3 FFP und 1 Thrombozytenkonzentrat** transfundiert. Der im Anästhesieprotokoll erwähnte Blutverlust beträgt 4300 ml. In der postoperativen CT-Kontrolle wurde eine Nachblutung subdural und intracerebral beschrieben und es erfolgte eine **Revisionsoperation** zur Hämatomentlastung.

Der Patient verbrachte 13 Tage auf der Intensivstation und hatte bei Entlassung einen GCS von 15 und einen GOS von 4.





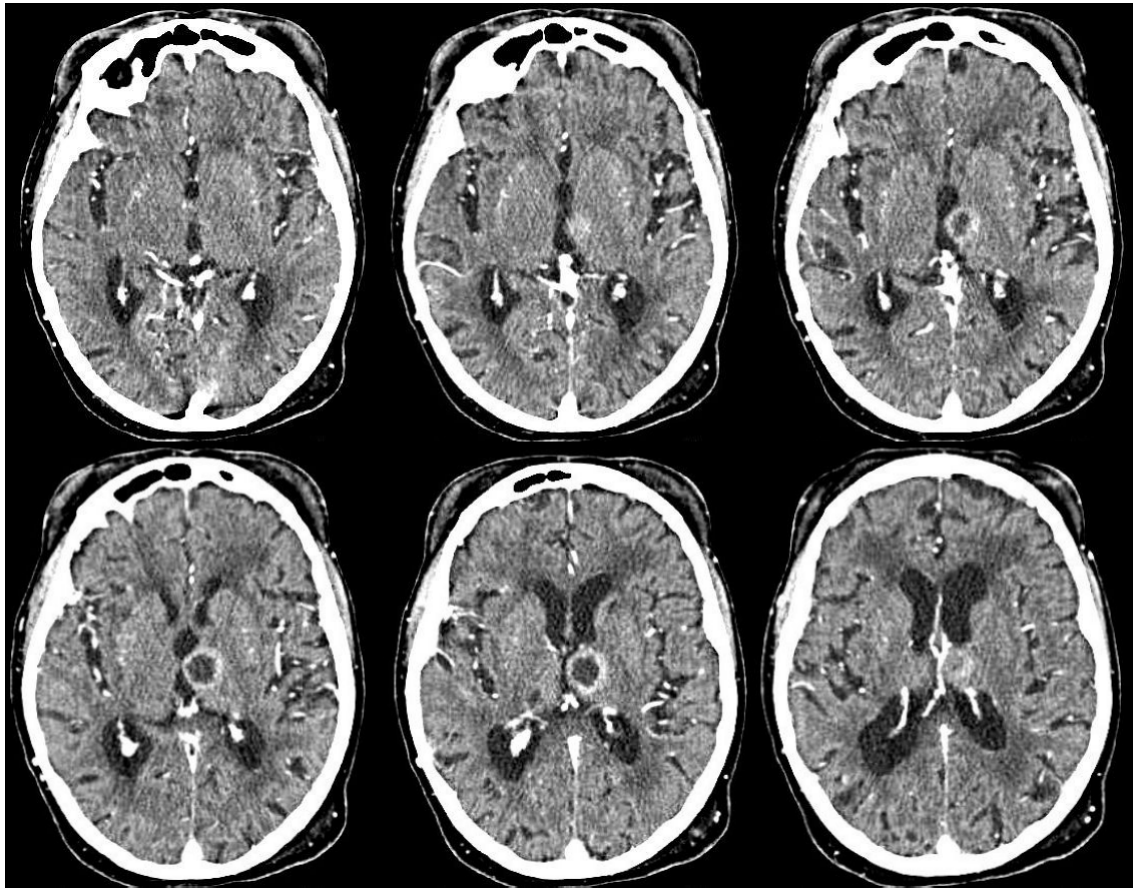
*Abbildung 14: Das postoperative Kontroll-CCT vom OP-Tag zeigt eine Einblutung in das OP-Gebiet und ein Subdurallhämatom links nach Menigeomentfernung mit deutlich raumfordernder Wirkung*

*Patienten der PFA-100®-Gruppe:*

#### Patientin 3

(68 Jahre, BMI 20,7) stellte sich vor zur Biopsie einer intrathalamischen Raumforderung. Präoperativ waren sowohl der GCS mit 15, als auch die Gerinnung, Thrombozytenzahl und Hb unauffällig.

Die PFA-100®-Epinephrin-VZ war mit > 300s pathologisch, die ADP-VZ war normal. Es war präoperativ keine ASS-Einnahme beschrieben worden.



*Abbildung 15: Präoperatives CCT mit KM-Applikation vom OP-Tag mit Darstellung des zentral hypodensen intrathalamischen Tumors links mit randständigem Kontrastmittel-Enhancement und lokaler Raumforderung*

Die Patientin wurde von einem Oberarzt operiert. Die OP verlief komplikationsfrei. Es wurden weder Blutprodukte noch gerinnungsfördernde Medikamente verabreicht. Der Operateur hat im OP-Bericht keine subjektive Blutungsneigung der Patientin erwähnt.

Weder im Anästhesieprotokoll noch in der Kurve wurde die Gabe von Desmopressin vermerkt. Diese wurde allerdings im Befund der Transfusionsmedizin in der üblichen Dosierung ausdrücklich empfohlen.

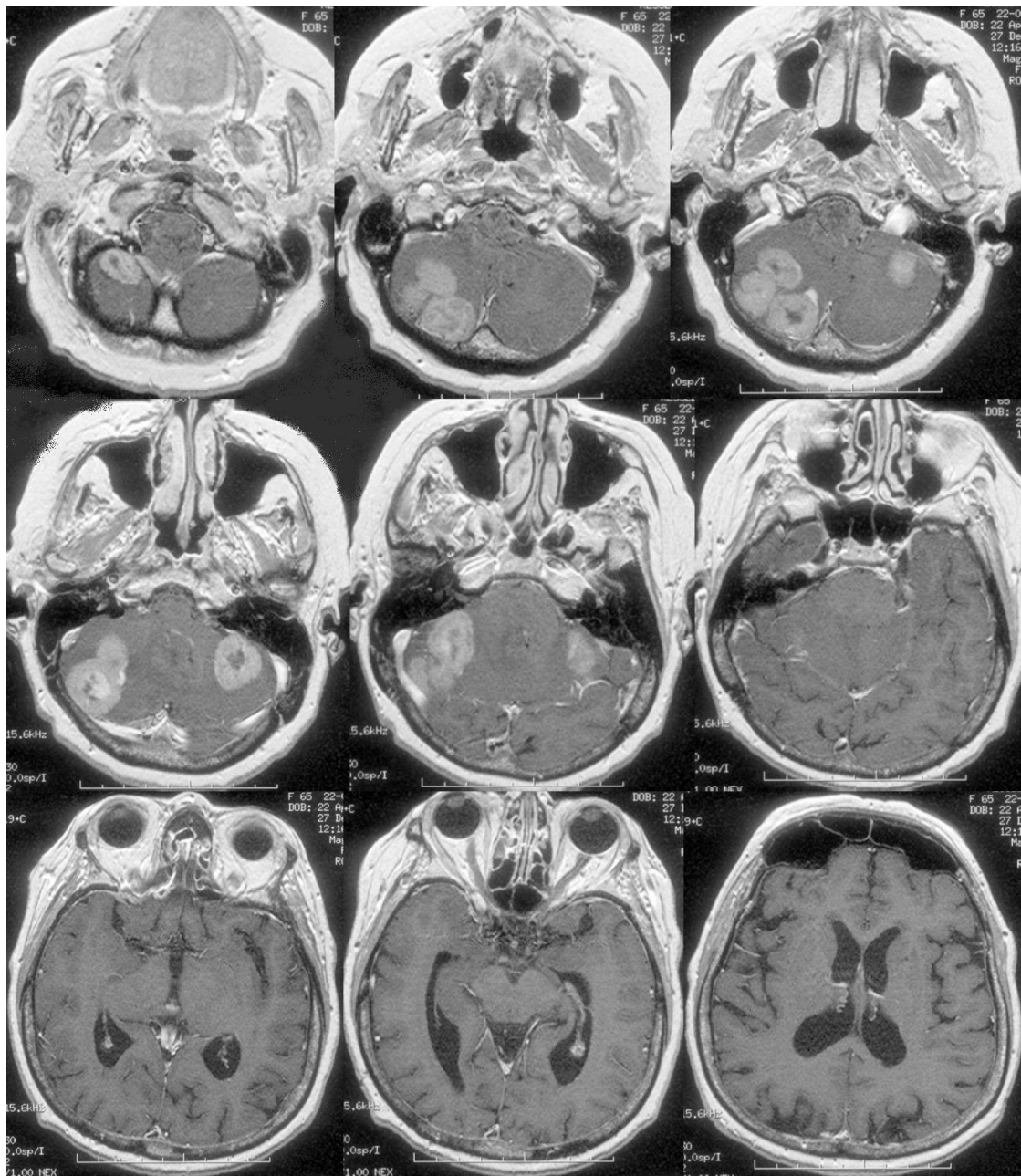
Postoperativ kam es zu einer großen intra- und periläsionalen Blutung (linker Thalamus) mit Einbruch in das Ventrikelsystem mit Ventrikelaufstau, die zu einer **Revisionsoperation** mit Notfallintubation führte. Zur Verlegung befand sich die Patientin in schlechtem Zustand mit einem GCS von 8 und einem GOS von 3.



#### Patientin 4

(65 Jahre, BMI 28) mit bekanntem Mamma-Karzinom stellte sich in der neurochirurgischen Klinik zur Entfernung **cerebellärer Metastasen** vor. Bei Aufnahme hatte die Patientin einen GCS-Wert von 15. Sowohl die Gerinnung, als auch Thrombozytenzahl und Hb waren unauffällig.

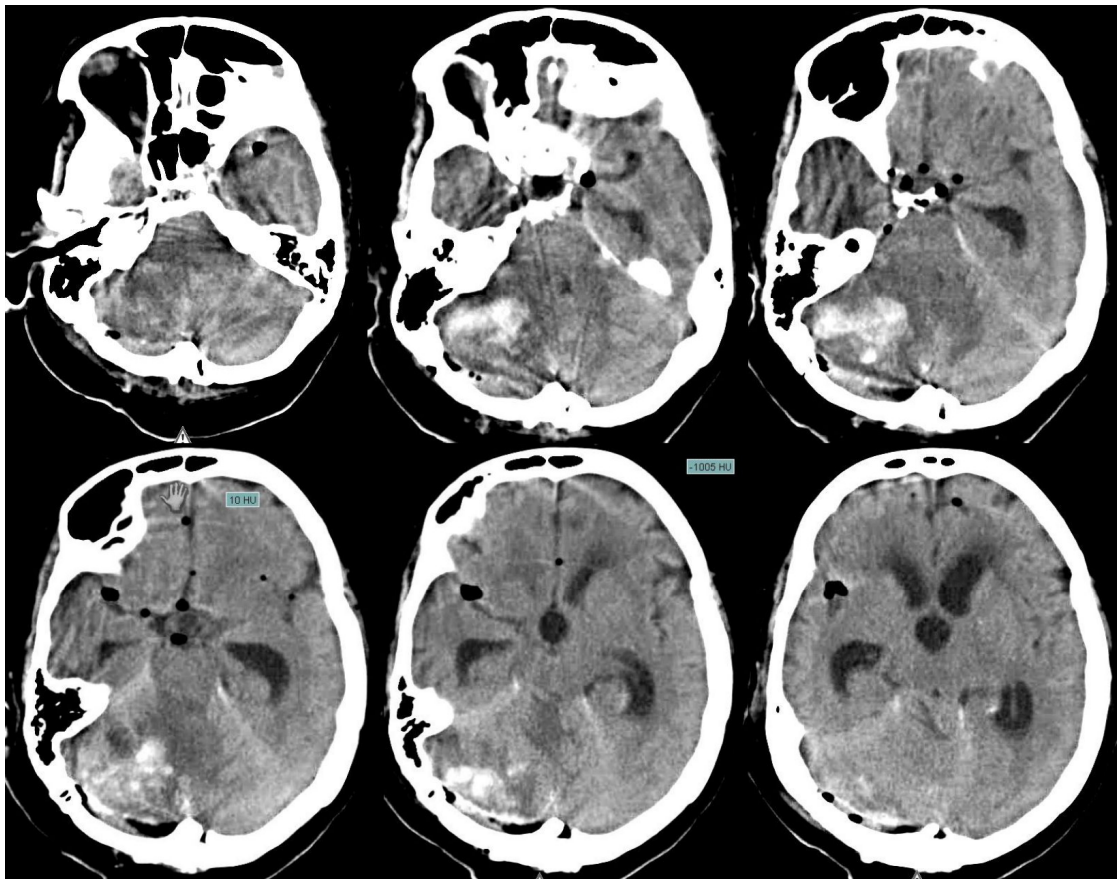
Die PFA-100®-Verschlusszeiten (Epi und ADP) waren im Normbereich. Daher erhielt die Patientin kein Desmopressin.



**Abbildung 16:** MRT zur Darstellung der beidseitigen cerebellären Metastasen ein Tag vor der OP

Die Operation wurde von einem erfahrenen Oberarzt durchgeführt, der im OP-Bericht eine **vermehrte Blutungsneigung** der Patientin erwähnte. Intraoperativ wurden **drei Erythrozytenkonzentrate und drei FFP** transfundiert.

Aufgrund einer großen cerebellären Einblutung postoperativ mit Hirndruckzeichen erhielt die Patientin eine Shuntanlage.



***Abbildung 17:** Kontroll-CCT nativ ein Tag postoperativ mit großer Einblutung cerebellär in das OP-Gebiet mit Zeichen der Liquorzirkulationsstörung bei deutlich aufgeweiteten Temporalhörnern (der Seitenventrikel), Z.n. osteoplastischer Trepanation*

Zusätzlich erkrankte die Patientin postoperativ an einer Pneumonie und war insgesamt 20 Tage intensivpflichtig. Sie konnte mit einem GCS von 15 und GOS von 5 entlassen werden.

### 3.6 Pathologika in der PFA-Gruppe

Bei 15 von 93 Patienten (16,1 %) der PFA-Gruppe wurde eine pathologische PFA-100-VZ gemessen (s. Tab. 12). Von diesen bekamen 11 Patienten (73,3 %) präoperativ DDAVP (Minirin®). Vier Patienten (4/15 = 26,6 %) haben laut Anästhesieprotokoll und Akte aber kein DDAVP erhalten. Dies entspricht somit einer Protokollverletzung (bei prospektiven Studien), da eine Gabe indiziert und im transfusionsmedizinischen Befund empfohlen war.

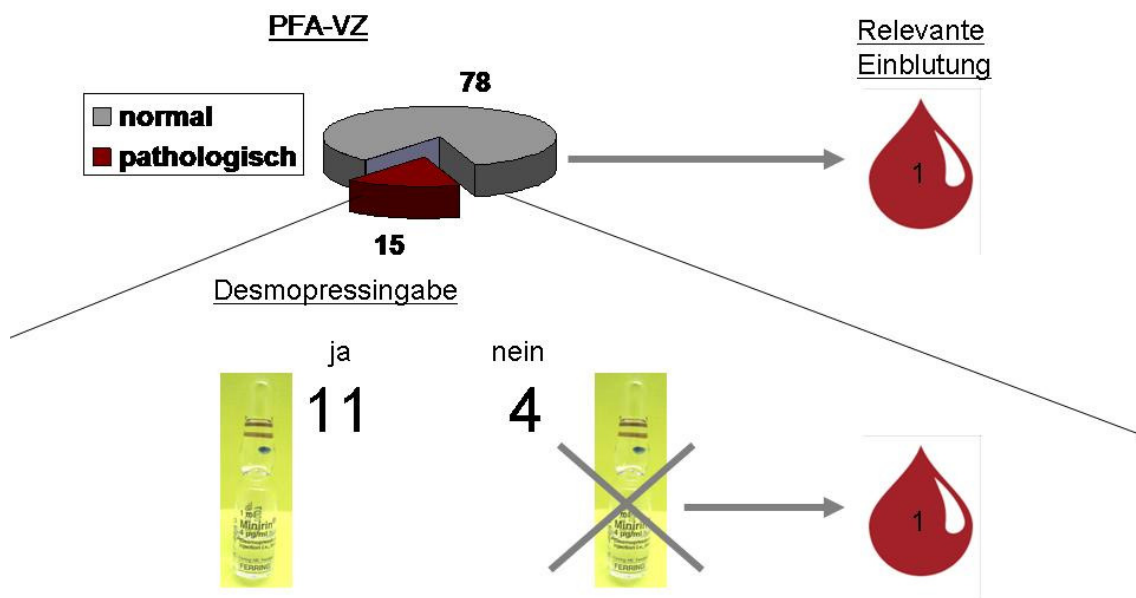
In der PFA-Gruppe kam es zu zwei relevanten Einblutungen. Eine der zwei Patientinnen (Nr. 14) hatte im präoperativen Screening eine pathologische PFA-VZ, erhielt aber kein DDAVP. Bei der zweiten wurde präoperativ eine unauffällige VZ gemessen. Patient Nr. 11, bei dem im Screening eine pathologische Koll/Epi-VZ und eine hochnormale Koll/ADP-VZ festgestellt wurde, erlitt intraoperativ trotz DDAVP-Gabe eine Einblutung, die eine weitere Neuronavigation unmöglich machte und schließlich zum Abbruch der OP führte. Dieser Patient wurde aufgrund des intraoperativen Blutungszeitpunktes nicht als relevante (postoperative) Einblutung gewertet.

Vier Patienten haben trotz unauffälliger PFA-Verschlusszeiten DDAVP erhalten („umgekehrte“ Protokollverletzung). Dies ist in zwei Fällen auf einen erhöhten intraoperativen Blutverlust zurückzuführen. Bei einer Patientin war ein präoperativer Thrombozytenaggregationstest pathologisch ausgefallen und daraufhin wurden DDAVP und Tranexamsäure verabreicht. Der vierte Patient hat während der Operation einen Diabetes insipidus entwickelt und zur Antidiurese DDAVP erhalten.

Nr.	Koll/Epi ↑=erhöht	Koll/ADP ↑ = erhöht (↑) = hochnormal • = normal	DDAVP (Minirin®)	Subjective Gerinnungs- störung	Relevante Einblutung
1	↑	↑	+ (+Trasylol)	+	-
2	↑	↑	-	-	-
3	↑	•	+	+	-
4	↑	•	+	-	-
5	↑	•	+	-	-

Nr.	Koll/Epi ↑=erhöht	Koll/ADP ↑ = erhöht (↑) = hochnormal • = normal	DDAVP (Minirin®)	Subjective Gerinnungs- störung	Relevante Einblutung
6	↑	•	+	+	-
7	↑	•	+	-	-
8	↑	•	+	-	-
9	↑	•	+	-	-
10	↑	•	+	-	-
11	↑	(↑)	+(+Trasylol)	+	(+)
12	↑	(↑)	-	-	-
13	↑	↑	+	-	-
14	↑	•	-	+	+
15	↑	•	-	-	-

**Tabelle 12:** Übersicht über die Patienten mit pathologischer PFA-VZ hinsichtlich DDAVP-Einnahme, subjektiver Gerinnungsstörung und relevanter Einblutung



**Abbildung 18:** Schematische Darstellung der Pathologika in der PFA-Gruppe; die Zahlen geben die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal an

In vielen Fällen konnte in der PFA-Gruppe keine Angabe über eine regelmäßige ASS-Einnahme der Patienten gefunden werden, obwohl die PFA-Ergebnisse es vermuten lassen. Bei 10 Patienten war allein die Koll/Epi-VZ (bei normaler Koll/ADP-VZ) erhöht, was auf eine ASS-Einnahme hindeutet (s. Tab. 12). Nur bei einem dieser Patienten war eine ASS-Einnahme erwähnt worden. Drei Patienten hatten sowohl eine pathologische Koll/Epi- als auch eine pathologische Koll/ADP-VZ. Bei diesen Patienten muss von einer nicht allein ASS-abhängigen Störung der primären Hämostase ausgegangen werden.



## 4 Diskussion

Es sind nur wenige Studien veröffentlicht, in denen das Ausmaß intra- und postoperativer Blutungen bei Patienten mit nachgewiesener Störung der primären Hämostase im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht wurde.

Koscielny et al. zeigten an 5649 chirurgischen Patienten eine vermehrte Transfusionsrate bei Patienten mit pathologischer PFA-VZ [50].

Bei herzchirurgischen Patienten variiert die Studienlage. Fattorutto konnte in einer Untersuchung mit 70 Patienten mit cardialen Bypass-Operationen keine Korrelation von PFA-VZ und Blutungsausmaß feststellen [26]. Ähnliche Ergebnisse fanden Cammerer et al. bei 255 untersuchten Patienten. Allerdings rechtfertigten sie aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes die Untersuchung dennoch als sinnvoll, da beim Auftreten von schweren Blutungen bei Patienten mit unauffälligem PFA eher von einer chirurgischen Blutungsursache ausgegangen werden müsse und eher eine Revision erfolgen müsse [11]. Eine signifikante Korrelation der präoperativen PFA-VZ und dem Blutverlust konnten Wahba et al. bei ihren Untersuchungen an 40 Patienten mit Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine nachweisen [95].

Ng et al. korrelieren in einer 2009 veröffentlichten Studie an 30 Patienten unter Therapie mit unterschiedlichen COX-Hemmern die präoperative Koll/Epi- und Koll/ADP-VZ mit dem Ausmaß der intra- und postoperativen Einblutungen [67]. Alle Patienten erhielten ein- oder beidseitige Knie-TEP, wobei sowohl dem Anästhesisten als auch dem Operateur das PFA-Ergebnis unbekannt war. Es wurde der intraoperative Blutverlust und das postoperative Drainagevolumen (bis 24 h post-OP) bestimmt. Außerdem schätzte der Operateur die intraoperative Blutungsneigung des Patienten auf einer Skala von 1 - 10. Bei einer deutlichen Erhöhung der Koll/Epi-VZ über 188 s konnte eine Sensitivität bei der Voraussage exzessiver postoperativer Blutungen von 89 % gezeigt werden. Die Einschätzungen des Operateurs korrelierten ebenfalls mit dem postoperativen Blutverlust. Der intraoperative Blutverlust korrelierte aber weder mit der subjektiv empfundenen Blutungsneigung noch mit der Koll/Epi-VZ.

In unserer Studie an insgesamt 195 Patienten mit großen intrakraniellen Eingriffen konnte nach Einführung des PFA-100® als Screeningtest kein signifikanter Unterschied bezüglich postoperativer Einblutungen festgestellt werden. Auch auf vermehrte Blutung hinweisende Parameter wie postoperativer Hb, Transfusionsrate von Blut- und Gerinnungsprodukten und die subjektive Blutungsneigung (erfasst durch den Operateur) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Schließlich konnte auch bei den erfassten Outcomeparametern (GCS, GCS-Reduktion, GOS und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation) kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Lediglich hinsichtlich der Verabreichung von DDAVP unterschieden sich die Gruppen signifikant, wobei das Medikament in der PFA-Gruppe zur Verbesserung der Thrombozytenfunktion deutlich häufiger verabreicht wurde.

#### **4.1 Einblutungen**

Das Gehirn ist das zentrale Steuerungsorgan des Menschen, das für die Koordination aller lebenswichtigen Abläufe des Körpers aber auch für die Ausbildung und Erhaltung der Persönlichkeit eines Menschen verantwortlich ist. Ein schneller intrakranieller Druckanstieg wird aufgrund der engen Verhältnisse nicht lange toleriert und kann frühzeitig irreversible Parenchymschäden auslösen. Daher sind perioperative Blutungen insbesondere bei neurochirurgischen Eingriffen gefürchtet. Trotz minimal-invasiver Techniken, wie beispielsweise der in Marburg verwendeten multimodalen Navigation, können Blutungen zwar minimiert, aber nicht vollständig verhindert werden.

Schwere revisionsbedürftige Einblutungen treten meist innerhalb der ersten drei Tage postoperativ auf. In der bereits erwähnten Studie von Palmer an 6668 Patienten [70] variierte der Zeitpunkt der Revision von 0 bis 18 Tagen. Im Mittel (gerundeter arithmetischer Mittelwert) wurde sie aber am 2. postoperativen Tag durchgeführt. Allein die Notwendigkeit einer Revisionsoperation unterstreicht bereits die Ernsthaftigkeit und Gefährlichkeit einer Einblutung. Die Mortalität ist bei den betroffenen Patienten deutlich erhöht und betrug in der Studie von Palmer 37 % bei intraparenchymalen und 12 % bei extraduralen Einblutungen [70]. Zusätzlich bestehen bei dem erneuten Eingriff natürlich die gleichen

Narkose- und Operationsrisiken wie bei der Erstoperation. Dazu gehören beispielsweise direkte Hirnparenchymverletzung, weitere Einblutungen, Infektionen (Enzephalitis, Wundinfektion, Pneumonie) bis hin zum ARDS mit hoher Letalität.

In dieser Studie mussten bei zwei Patienten aus der Non-PFA-Gruppe und bei einem Patienten in der PFA-Gruppe Revisionsoperationen zur Hämatomentlastung bei postoperativer Einblutung durchgeführt werden. Die Einblutungen dieser drei Patienten wurden auch bei der verblindeten Auswertung der postoperativen CT-Befunde als relevante Einblutungen bewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die untersuchten Gruppen hinsichtlich der relevanten postoperativen Einblutungen, dem Hauptzielkriterium dieser Studie, nicht signifikant unterscheiden. Ein Patient mit pathologischer VZ (Nr. 11, Tab. 12) erlitt, wie bereits erwähnt, intraoperativ eine schwere Einblutung, die zum Abbruch des Eingriffes führte. Es fand wie empfohlen präoperativ eine DDAVP-Therapie statt. Dennoch kam es zu einer solch gravierenden Komplikation. Da bei einer schweren intraoperativen Blutung die Ursache aber nicht unbedingt mit einer primären Hämostasestörung assoziiert sein muss, sondern viel wahrscheinlicher z.B. in der Verletzung eines größeren Gefäßes liegen kann, ist der Fall nicht in die Auswertung der *relevanten postoperativen Blutungen* eingegangen. Und selbst wenn er auf eine primäre Hämostasestörung zurückzuführen wäre, würde er die Statistik eher noch zu Ungunsten der PFA-Gruppe verändern.

Der intraoperative Blutverlust wurde aufgrund der lückenhaften Dokumentation und der nachgewiesenen Ungenauigkeit bei starker Abhängigkeit vom beurteilenden Anästhesisten [100] nicht ausgewertet.

Der Hb-Wert (s. Kap. 2.8.3) kann verzögert eine Aussage über das Ausmaß eines Blutverlustes machen [6] und wird daher auch zur Abschätzung des Transfusionsbedarfs eingesetzt. In den zwei Gruppen unterschied sich weder der durchschnittliche präoperative noch der postoperative Hb-Wert signifikant. Dabei muss beachtet werden, dass bei intraoperativem Abfall des Wertes ggf. mit EK-Transfusion gegengesteuert wurde.



Bei größeren Blutverlusten mit einem Hb-Abfall auf unter 6 g/dl oder dem Auftreten physiologischer Reaktionen, wie Tachykardie, Hypotension oder Dyspnoe, sollten (auch bei Hb-Werten > 6g/dl) Erythrozytenkonzentrate (und ggf. zusätzlich Plasma) transfundiert werden [6] [59] [87] [88]. Die Auswertung der Transfusionsraten von Erythrozyten- ( $p = 0.35$ ; OR 0,6) und Thrombozytenkonzentraten ( $p = 0.43$ ; OR 2,3) und FFP ( $p = 1,0$ ; OR 1,0) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Als möglicher Hinweis auf eine Reduktion der Blutungskomplikationen in der PFA-Gruppe wäre eine durchschnittliche Verkürzung der Dauer des Eingriffes vorstellbar. Dies konnte anhand der Auswertung der Operations- ( $p = 0.51$ ) und Anästhesiedauer ( $p = 0,44$ ) dieses Patientenkollektivs nicht nachgewiesen werden. Es fand sich kein signifikanter Unterschied.

Eine subjektiv (durch den Operateur) empfundene intraoperative Blutungsneigung des Patienten wurde insgesamt nur in zehn Fällen beschrieben und deutet mit 4 Fällen in der Non-PFA- und 6 Fällen in der PFA-Gruppe ( $p=0,42$ ) ebenfalls nicht auf einen signifikanten Unterschied hin. Da die Operateure zwar angehalten sind, diese Angabe im OP-Bericht zu erwähnen, wenn sie eine vermehrte Blutungsneigung feststellen, aber der negative Fall nicht dokumentiert wird, ist eine Verfälschung durch Vergessen möglich. Außerdem waren insgesamt 10 (4 in der PFA-Gruppe, 6 in der Non-PFA-Gruppe) OP-Berichte, die zur Erhebung dieses Parameters nötig sind, nicht auffindbar. In einer Studie von Ng et al. korrelierte die subjektive Einschätzung der Blutungsneigung durch den Operateur mit der tatsächlichen postoperativen Blutungsmenge [68].

## **4.2 Blutungsursache**

Als Blutungsursache kommen grundsätzlich operationsbedingte (Gefäßdurchtrennung, Tumorblutung) und hämostaseologische Gründe in Betracht. Zu letzteren gehören beispielsweise Verdünnungskoagulopathien, Antikoagulantientherapie, Hypothermie, Hyperfibrinolyse und Thrombozytenfunktionsstörungen wie das von Willebrand-Jürgens-Syndrom. Dabei sind laut einer Studie von Koscielny et al. an 5649 Patienten primäre Hämostasestörungen

(n = 187; 3.3 %) deutlich häufiger als Störungen der sekundären Hämostase (n = 2; 0,035 %) oder kombinierte Hämostasestörungen (n = 67; 1.2 %) [49]. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von Houry gefunden [43].

Störungen der sekundären Hämostase sollten anhand der Bestimmung der aPTT und der Prothrombinzeit bzw. des Quick-Wertes erkannt werden. Es konnte kein Patient mit einer solchen Störung identifiziert werden, die Laborwerte waren im Referenzbereich.

Die häufigste Störung der primären Hämostase ist die bereits erwähnte von Willebrand Erkrankung, die mit einer Prävalenz von 1 - 2 % in der Normalbevölkerung auftritt [33] [84]. Aber auch eine Thrombozytopenie ( $< 100000/\mu\text{l}$ ) kann die primäre Hämostase stören, indem der wichtigste zelluläre Baustein nicht mehr ausreichend zur Verfügung steht. Die Thrombozytopenie ist sehr gefährlich bei intrakraniellen Eingriffen, da sie häufig schwere Blutungen verursacht. In der bereits erwähnten Studie von Chan et al. [15] bestand bei 35 von 1582 Patienten mit intrakraniellen Operationen eine Thrombozytopenie. Zu schweren Einblutungen mit notwendiger Revisionsoperation kam es bei 40 % davon, 20 % starben innerhalb von zwei Wochen. Eine isolierte Betrachtung der Tumorpatienten zeigt eine Einblutungsrate von 55 % (11 Einblutungen bei 20 Patienten mit Thrombozytopenie). Um eine primäre Hämostasestörung aufgrund einer erniedrigten Thrombozytenzahl (TZ) auszuschließen, wurde der prä-, intra- und postoperative Wert erfasst. Zwei Patienten in der PFA-Gruppe zeigten präoperativ eine Thrombopenie (beide  $83 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), die daraufhin mit TK behandelt wurden. Intraoperativ hatten sich die TZ wieder normalisiert. Die PFA-VZ bei einer dieser Patientinnen (Pat. 13, s. Tab. 12) war deutlich verlängert, die zweite Patientin hatte eine normale PFA-VZ. Bei beiden kam es weder intra- noch postoperativ zu relevanten Einblutungen. Die durchschnittliche präoperative Thrombozytenzahl unterschied sich in den Gruppen nicht signifikant.

#### **4.3 PFA-100®**

Zur Erkennung von primären Hämostasestörungen wurde in dieser Studie der PFA-100® verwendet, ein einfach zu bedienendes Gerät der Firma Dade

Behring, das seit einigen Jahren routinemäßig in der Transfusionsmedizin Marburg eingesetzt wird. Dieses Gerät basiert auf dem Versuchsaufbau von Kratzer und Born aus dem Jahr 1985 [51] und stellt den Nachfolger und gleichzeitig die verbesserte Version des Thrombostat 4000 dar [53] [61] [62]. Mithilfe einer mit Kollagen und entweder ADP oder Epinephrin beschichteten Membran wird die Thrombozytenadhäsion und -aggregation der durchströmenden Blutprobe ausgelöst und die Zeit bis zum Verschluss der Apertur bestimmt. Anhand der Verschlusszeit wird die primäre Hämostase beurteilt.

In zahlreichen Studien konnte die Zuverlässigkeit des PFA-100® bei der Detektion von hereditären (z.B. von Willebrand Erkrankung) [27] [29] [30] [38] [49] aber auch von erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen gezeigt werden [61]. Eine Meta-Analyse von Karger et al. aus dem Jahr 2007 untersuchte 36 Studien zu diesem Thema, die von 1994 bis Februar 2006 erschienen sind. Bei den insgesamt 1486//1259 (Koll/Epi//Koll/ADP) Patienten hatten 83//75 % mit pathologischer VZ auch tatsächlich eine primäre Hämostasestörung [47]. Dabei hat die Koll/Epi-Messzelle in allen Studien eine höhere Sensitivität und einen höheren prädiktiven Wert als die Koll/ADP-Messzelle.

Dabei zeigt das Gerät aufgrund der automatisierten Abläufe und industriell gefertigten Messzellen eine gute Präzision der Messergebnisse. In einer laboreigenen Studie im Rahmen der Dissertation von Bade [5] ergaben sich Variationskoeffizienten von  $5.9 \pm 4.7$  % für (Koll/Epi, Doppelbestimmung) bzw.  $7.0 \pm 6.2$  % (Koll/Epi, Dreifachbestimmungen) und  $6.9 \pm 5.5$  % (Koll/ADP, Doppelbestimmungen). Ähnliche Werte wurden bereits in den Studien von Mammen et al. und Harrison et al. veröffentlicht [36] [38] [61].

Neben den hereditären kann der PFA-100®, wie schon erwähnt, auch erworbene Thrombozytopathien erkennen. So kann die Einnahme bestimmter Medikamente eine Thrombozytenfunktionsstörung hervorrufen. Dazu zählen Acetylsalizylsäure, Abciximab, Ticlopidin und Eptifibatid. ASS hemmt die zur Prostaglandinsynthese (v.a. Thromboxan) benötigte Cyclooxygenase durch Acetylierung irreversibel. Der Thrombozyt ist bis zum Zelltod nach maximal 8 bis 12 Tagen nicht mehr funktionsfähig [17]. Mehrere Studien belegen die

Zuverlässigkeit der Detektion einer ASS-induzierten Thrombozytopathie mittels PFA-100® auch noch mehrere Tage nach ASS-Einnahme [12] [40] [42] [52] [53] [60]. Dabei beeinflusst ASS v. a. die Koll/Epi- VZ, wohingegen die Koll/ADP-VZ allenfalls gering erhöht wird [36] [42] [62]. Auch der Effekt von Glycoprotein IIb/IIIa-Antagonisten wie Tirofiban, Abciximab und Eptifibatid auf die Thrombozytenfunktion kann mit Hilfe des PFA detektiert werden [41]. Eine diagnostische Lücke weist der PFA-100® im Monitoring der ADP-Rezeptor-Antagonisten auf [32] [34] [41] [71].

In vielen Fällen konnte in der PFA-Gruppe keine Angabe über eine regelmäßige ASS-Einnahme der Patienten gefunden werden, obwohl die PFA-Ergebnisse es vermuten lassen. Bei 10 Patienten war allein die Koll/Epi-VZ (bei normaler Koll/ADP-VZ) erhöht, was auf eine ASS-Einnahme hindeutet (s. Tab. 12). Nur bei einem dieser Patienten war eine ASS-Einnahme erwähnt worden. Drei Patienten hatten sowohl eine pathologische Koll/Epi- als auch eine pathologische Koll/ADP-VZ. Bei diesen Patienten muss von einer nicht allein ASS-abhängigen Störung der primären Hämostase ausgegangen werden. Dies entspricht 3.2 % der Patienten dieser Gruppe und ist gut mit dem Ergebnis von Koscielny (3.3 %) aus der bereits erwähnten Studie vergleichbar [49]. Zwei Patienten in der PFA-Gruppe hatten pathologische Koll/Epi- und hochnormale Koll/ADP-Verschlusszeiten. Hier kann retrospektiv ohne Ausschluss einer ASS-Einnahme nicht auf die Ursache geschlossen werden.

Es wurden viele Parameter beschrieben, die die PFA-Verschlusszeit beeinflussen können. Mammen et al. zeigten 1995, dass die PFA-VZ von der Zitratkonzentration der Blutentnahmeröhrchen abhängt. Daher sollten in der Klinik möglichst immer die gleichen Röhrchen verwendet werden. Die Benutzung von Vacutainer-Abnahmesystemen kann die Verschlusszeiten geringfügig verkürzen [61]. Die PFA-Diagnostik im Klinikum Marburg erfolgte während des gesamten Untersuchungszeitraumes mittels 5 ml- Monovetten der Firma Sarstedt, die 0,5 ml 0,106 molares (3.2 %) Natriumzitrat enthalten. Es wurden keine Vakuumsysteme oder Glasmonovetten verwendet. Diese Einflussgrößen sollten daher keine Rolle spielen.

Weitere Einflussfaktoren sind das Geschlecht (Männer zeigten in einer Studie von Haubelt et al. an 120 gesunden Probanden eine signifikant längere Koll/ADP-VZ als Frauen) [39] und die Tageszeit der Blutentnahme (abendliche Messungen führten zu längeren VZ als morgendliche) [20] [39] [99]. Naheliegender hängt die Verschlusszeit von der vWF-Konzentration im Blut ab [28], was bei Blutgruppe 0 aufgrund der geringeren vWF-Spiegel ebenfalls leicht höhere Koll/ADP- und Koll/Epi-VZ verursacht [28] [40] [46] [67]. Auch ein erniedrigter Hämatokrit führt zu Störungen der primären Hämostase und verlängert die PFA-VZ [101].

Diese Einflussfaktoren müssen bei der Beurteilung der Messergebnisse berücksichtigt werden, da sie im Einzelfall (wie z. B. ein niedriger Hämatokrit durch Überwässerung) behebbar sind. Dies geschieht aber vom befundenden Arzt der Transfusionsmedizin, der die ihm bekannten anamnestischen (z.B. ASS-Einnahme) und hämostaseologischen (Gerinnungswerte, Blutgruppe) Informationen des Patienten kennt, bei Rückfragen ggf. Kontakt zum behandelnden Arzt aufnimmt und schließlich die Therapieempfehlung gibt. Die meisten Faktoren (Alter, Tageszeit, Geschlecht, Blutgruppe) wurden aber bei der laborinternen Referenzwertbestimmung an gesunden Probanden mit beachtet.

#### **4.4 Vergleichbarkeit der Gruppen**

Die Ausgangssituation in beiden Gruppen stellt sich weitgehend vergleichbar dar, sodass Unterschiede im Outcome nicht auf eine primär bestehende schlechtere Ausgangslage in einer Gruppe zurückgeführt werden können. So fand sich bei den demografischen Werten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die erfassten Parameter zur Beurteilung des präoperativen Gesundheits- (ASA-Wert) und Bewusstseinszustandes (GCS) waren vergleichbar. Besonders wichtig ist auch die gleiche Ausgangslage hinsichtlich der präoperativen Laborwerte zur Abschätzung der Gerinnungssituation (Thrombozyten, INR, aPTT, Fibrinogen, Kreatinin) und die Vergleichbarkeit der Hb-Werte. Diese wiesen in beiden Gruppen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf.

Die Art der operierten Raumforderung kann hinsichtlich der Blutungsneigung eine Rolle spielen. Palmer et al. fanden eine vergleichsweise hohe Inzidenz (6.2 %) an postoperativen, revisionsbedürftigen Einblutungen nach der OP von intracraniellen Meningeomen [70]. Die Einteilung der Diagnosen erfolgte zur Ermöglichung der statistischen Auswertung in fünf Gruppen, wobei meningeale Tumoren eine eigene Gruppe darstellen. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Diagnosen nachgewiesen werden. Somit ist auch nicht von einer vermehrten Blutungsneigung in einer der Gruppen aufgrund der Art der Raumforderungen auszugehen.

Auch der Erfahrungsgrad (1 - 3) des Chirurgen wurde in die Auswertung einbezogen, um eine vermehrte Blutungsinzidenz aufgrund von mangelnder Erfahrung des Operateurs in einer Gruppe auszuschließen. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

#### **4.5 Zusammenfassung Outcome**

Bei demnach guter Vergleichbarkeit der Gruppen wäre zu erwarten, dass nach der Einführung des PFA-Screenings und konsekutiver Therapie (mit DDAVP) der Patienten mit pathologischer VZ eine erkennbare Reduktion der Blutungskomplikationen stattgefunden hat. Aber wie bereits im Absatz *Einblutungen* ausgeführt, konnte kein signifikanter Unterschied in den Gruppen hinsichtlich der relevanten postoperativen Einblutungen gefunden werden. Das eher „weiche“ Kriterium der subjektiv durch den Operateur festgestellten Blutungsneigung wurde insgesamt nur 10mal genannt und dabei in beiden Gruppen vergleichbar häufig ( $p = 0.42$ ). Auch die auf einen möglichen vermehrten Blutverlust hinweisenden Parameter postoperativer Hb-Wert, Dauer des Eingriffs und Transfusionsrate von Blut- und Gerinnungsprodukten (EK, FFP, Thrombozyten, PPSB und Fibrinogen) wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Auch die erfassten Indikatoren für den postoperativen Zustand der Patienten (GCS, Differenz GCS präoperativ – postoperativ, GOS und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation) waren vergleichbar. Dabei stellt ein lange Aufenthaltsdauer auf Intensivstation einen Indikator für eine schlechte postoperative Verfassung des Patienten dar. Taylor et al. [92] empfahlen 1995 die Verlegung postoperativ stabiler neurochirurgischer Patienten nach 6

Stunden von der Intensivstation auf die Normalstation. Das galt für stereotaktische Biopsien und Kraniotomien, ausgenommen Operationen in der hinteren Schädelgrube und bei Hirnnervenschädigung der unteren Hirnnerven.

#### **4.6 Unterschiede in den Gruppen**

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen ( $p = 0.045$ ) findet sich in der Applikation von DDAVP (Minirin®, Desmopressin), das in der PFA-Gruppe deutlich häufiger verabreicht wurde.

Diese dem menschlichen ADH ähnliche Substanz führt wie auch ADH zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von vWF und Faktor VIII [13] [64] [65] und wird daher seit 1998 (offiziell als Antihämorrhagikum in Deutschland zugelassen) zur Therapie von milder Hämophilie A und vWE eingesetzt [65], aber auch bei anderen angeborenen oder erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen und bei Blutungsneigung aufgrund von Nieren- und Leberinsuffizienz eingesetzt. Desmopressin führt bei den meisten Patienten zu einer schnellen Verbesserung der Thrombozytenfunktion, wie Koscielny et al. an 229 von 254 Patienten mit nachweislich gestörter primärer Hämostase zeigen konnten [50]. Daraufhin war die Transfusionsrate in der betreffenden Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Auch nach Einnahme von GPIIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban, Abciximab oder Eptifibatid) oder Aspirin führt Desmopressin zu einer schnelleren Normalisierung der Thrombozytenfunktion (gemessen mit dem PFA-100) [78] und wird daher bei Patienten verabreicht, die trotz medikamentös induzierter Thrombozytenfunktionsstörung operiert werden müssen.

Die Desmopressintherapie ist deutlich günstiger als die Behandlung mit Faktor VIII- Konzentraten und Blutprodukten. Außerdem kann sie bei Patienten, die Blutprodukte ablehnen (u.a. Zeugen Jehovas), lebensrettend sein. DDAVP hat gegenüber ADH und anderen Substanzen, die F VIII und vWF beeinflussen (Adrenalin, Insulin), deutlich weniger Nebenwirkungen. So kommt es im Gegensatz zu ADH nicht zum Blutdruckanstieg. Auch Kontraktionen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und des Uterus und damit verbundene Beschwerden sind deutlich weniger ausgeprägt [14] [63].

Es sind aber laut Roter Liste Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Hypo-



natriämie und sogar Krämpfe, evt. verbunden mit Bewusstseins-einschränkungen bis hin zur Bewusstlosigkeit beschrieben. Besonders Kleinkinder und ältere Patienten sind betroffen. Selten kann es zu Kopfschmerzen, Übelkeit und abdominellen Krämpfen kommen. Auch vorübergehende Schwankungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz und Überempfindlichkeitsreaktionen wie Juckreiz, Exanthem, Fieber, Bronchospasmus und Anaphylaxie sind beschrieben.

Es kann leider retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden, warum 4 der 15 Patienten mit pathologischer PFA-100®-VZ kein DDAVP erhalten haben. Denkbar wäre eine bekannte ASS-Einnahme, die zwar rechtzeitig vor dem Eingriff abgesetzt worden und damit als unkritisch eingestuft worden war, im PFA aber noch zu pathologischen Verschlusszeiten geführt hatte.

#### **4.7 Probleme der Studie**

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie musste eine teils lückenhafte Dokumentation akzeptiert werden. So waren beispielsweise in der PFA-Gruppe 4 und in der Non-PFA-Gruppe 6 OP-Berichte nicht auffindbar. Retrospektiv war außerdem nur die aktuelle Medikation in der Akte notiert. Es ist zu vermuten, dass nur bei einem Teil der Patienten mit vorausgegangener ASS-Einnahme dies auch im Arztbrief (als „ASS wurde 10 Tage präoperativ abgesetzt“) erwähnt wurde.

Um größere Änderungen der Operationsbedingungen beispielsweise durch neue OP-Techniken, wechselnde Operateure und andere Anästhesieverfahren zu vermeiden, wurde der Untersuchungszeitraum auf 18 Monate beschränkt. Die daraus resultierende Fallzahl von 195 Patienten ist bei einer zu erwartenden Rate von Patienten mit primärer Hämostasestörung von 3.3 % [49] (6,4 Fällen) sehr gering. Dies war aber auch aufgrund des erst kurz zurück liegenden Zeitpunktes der Einführung des PFA als Screeningtest in dieser Studie retrospektiv nicht möglich.

Die Studie ist als eine Pilotstudie durchgeführt worden, um abzuschätzen, ob eine prospektive, randomisierte Studie mit deutlich größerem Patientenkollektiv



sinnvoll wäre. Insbesondere zur Rechtfertigung der zusätzlich erforderlichen Blutentnahme aus ethischer Sicht und der Testung auf Thrombozytopathie mit all den benötigten personellen und finanziellen Ressourcen sollte der Test einen zusätzlichen Nutzen für den Patienten bedeuten. Da über den erfassten Zeitraum von 18 Monaten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich postoperativer Einblutungen nachzuweisen war, muss über eine Einstellung des Screenings nachgedacht werden. Es könnte aber argumentiert werden, dass bei der geringen untersuchten Fallzahl auch schon *eine* verhinderte schwere Einblutung wegen des großen individuellen Nutzens ein Screening rechtfertigen würde. Dennoch sollte dieser Nutzen des Testes wissenschaftlich nachgewiesen sein (nach dem Konzept „evidence based medicine“). Bei der hier ermittelten Häufigkeit schwerer postoperativer Einblutungen von ca. 2 % (4/195) müsste eine anschließende randomisierte, prospektive Studie allerdings deutlich mehr (> 1000) Patienten einschließen, um ggf. statistisch signifikante Unterschiede zu finden. Die Durchführung der Untersuchung wäre aber sinnvoll, um über ein Weiterführen des Screenings zu entscheiden.

## 5 Zusammenfassung

Das menschliche Gehirn ist durch den umgebenden Liquor und die Schädelkalotte geschützt. Eine schnelle intrakranielle Drucksteigerung führt aufgrund der engen Verhältnisse allerdings frühzeitig zu teils irreversiblen Parenchymschäden. Blutungen stellen neben dem Hirnödem eine Hauptursache für Hirndruckerhöhungen dar. Eine präoperative Detektion einer erhöhten Blutungsneigung wäre daher insbesondere vor intrakraniellen Eingriffen wünschenswert. Störungen der primären Hämostase, wie beispielsweise die von-Willebrand-Erkrankung mit einer Prävalenz von 1 - 2 % in der Normalbevölkerung, sind häufig unerkannte Ursachen für vermehrte Blutungsneigung. Zur Beurteilung der primären Hämostase wurde von Kundu et. al. 1995 der auf einem Versuchsaufbau von Kratzer und Born basierende PFA-100® entwickelt. Dieses einfach zu bedienende Gerät der Firma Dade Behring® simuliert die Thrombozytenadhäsion und -aggregation bei hohen Scherraten und findet mittlerweile Anwendung in vielen Gerinnungslabors.

In der Klinik für Neurochirurgie der Universität Marburg wurde der PFA-100® im April 2005 als Screeningtest vor jeder großen elektiven, intrakraniellen Operationen eingeführt. In dieser Studie wurde retrospektiv untersucht, ob daraufhin eine Verbesserung des Outcomes und eine Verminderung der Blutungskomplikationen stattgefunden hat. Dazu wurden insgesamt 102 Patienten, die in den neun Monaten vor der Einführung des PFA operiert wurden, mit 93 Patienten, die innerhalb der ersten neun Monate nach der Einführung ein PFA-Screening erhalten haben und operiert wurden, verglichen.

Dabei fanden sich keine wesentlichen Abweichungen in der Gruppenzusammensetzung. Hinsichtlich der demografischen Werte Alter, Größe, Gewicht, BMI und Geschlecht konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch bezüglich des durchschnittlichen präoperativen Gesundheits- und Bewusstseinszustandes der Patienten (beurteilt anhand des ASA- Wertes und des präoperativen GCS) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. In beiden Gruppen waren die verschiedenen Tumorentitäten

(nach WHO) weitgehend ähnlich häufig vertreten. Eine Thrombozytopenie als Ursache für eine gestörte Hämostase konnte bei einem Patienten identifiziert werden, die durchschnittliche Thrombozytenzahl war in beiden Gruppen vergleichbar. Auch die übrigen erfassten Parameter zur groben Beurteilung der Gerinnung (INR, aPTT, Fibrinogen) und von Organfunktionen (Kreatinin) und der Hb-Wert wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Schließlich gab es auch keine wesentlichen Differenzen bei der Verteilung des Erfahrungsgrades des Operators. Die Ausgangssituation in den Gruppen war somit vergleichbar.

Als Resultat konnten keine Hinweise für eine vermehrte intraoperative Blutungsneigung in einer Gruppe festgestellt werden. Die dazu erhobenen Parameter postoperativer Hb-Wert, OP- und Anästhesiedauer und Transfusionsrate von EKs, FFPs, Thrombozytenkonzentraten, und die Anwendung von Gerinnungsfaktorkonzentraten wie Fibrinogen und PPSB unterschieden sich nicht signifikant. Die Operateure waren angehalten, eine subjektiv empfundene vermehrte Blutungsneigung des Patienten im OP-Bericht zu erwähnen, wobei auch hier bei geringer Anzahl der Vermerke (insgesamt 10) kein signifikanter Unterschied in den Gruppen festgestellt werden konnte. Der einzige signifikante Unterschied ( $p = 0.045$ ) findet sich in der Applikation von DDAVP (Minirin®, Desmopressin), das in der PFA-Gruppe deutlich häufiger verabreicht wurde. Die potenziellen Nebenwirkungen des Medikamentes sollten bei fraglicher Verbesserung des Outcomes berücksichtigt werden.

Das wichtigste untersuchte Kriterium dieser Studie ist die relevante (lebensbedrohliche, ggf. revisionsbedürftige) postoperative Einblutung. Es kam nur bei 4 Patienten zu solchen relevanten Einblutungen, je zwei in jeder Gruppe und somit nicht signifikant. Bei drei dieser Patienten wurde eine Revisionsoperation zur Hämatomentlastung durchgeführt.

Das postoperative Outcome der Patienten wurde anhand des postoperativen GCS, der GCS-Reduktion präoperativ-postoperativ, dem GOS und der Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation beurteilt, wobei beiden Gruppen durchgängig vergleichbar sind.

Es ergibt sich somit keine Bestätigung des PFA-100®-Screenings als

suffizientes Verfahren zur Reduktion von Blutungskomplikationen bei elektiven intrakraniellen Eingriffen. Allerdings kann aufgrund der geringen Fallzahl ein Fehler 2. Art nicht ausgeschlossen werden. Eine randomisierte, prospektive Studie wäre für die Entscheidung über ein dauerhaftes Fortsetzen oder Einstellen des PFA-Screenings sinnvoll.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Abildgaard, C. F., Simone, J. V., Honig, G. R., Forman, E. N., Johnson, C. A., Seeler, R. A. (1968). Von Willebrand's disease: a comparative study of diagnostic tests. *J Pediatr*, 73 (3), 355-63.
- [2] Abildgaard, C. F., Suzuki, Z., Harrison, J., Jefcoat, K., Zimmerman, T. S. (1980). Serial studies in von Willebrand's disease: variability versus 'variants'. *Blood*, 56 (4), 712-6.
- [3] American Society of Anesthesiologists (1963). New classification of physical status. *Anesthesiology* (24), 111.
- [4] Amrein, P. C., Ellman, L., Harris, W. H. (1981). Aspirin-induced prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *JAMA*, 245 (18), 1825-8.
- [5] Bade, S. (2007). In-vitro-Blutungstest (IVBT) mit virtueller Kapillare. Ein neues Verfahren zur Messung der primären Haemostase. Dissertation. Marburg.
- [6] BÄK (2008). Querschnitts- Leitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. *Deutscher Ärzteverlag*, 4.
- [7] Bajaj, S. P., Joist, J. H. (1999). New insights into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy. *Semin Thromb Hemost*, 25 (4), 407-18.
- [8] Barber, A., Green, D., Galluzzo, T., Ts'ao, C. H. (1985). The bleeding time as a preoperative screening test. *Am J Med*, 78, 761-4.

- [9] Böck, M., De Haan, J., Beck, K. H., Gutensohn, K., Hertfelder, H. J., Karger, R., Heim, M. U., Beeser, H., Weber, D., Kretschmer, V. (1999). Standardization of the PFA-100(R) platelet function test in 105 mmol/l buffered citrate: effect of gender, smoking, and oral contraceptives. *Br J Haematol*, 106 (4), 898-904.
- [10] Born, G. V. (1962). Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, 194, 927-9.
- [11] Cammerer, U., Dietrich, W., Rampf, T., Braun, S. L., Richter, J. A. (2003). The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg*, 96 (1), 51-7.
- [12] Carcao, M. D., Blanchette, V. S., Dean, J. A., He, L., Kern, M. A., Stain, A. M., Sparling, C. R., Stephens, D., Ryan, G., Freedman, J., Rand, M. L. (1998). The Platelet Function Analyzer (PFA-100): a novel in-vitro system for evaluation of primary haemostasis in children. *Br J Haematol*, 70-3.
- [13] Cash, J. D., Gader, A. M., da Costa, J. (1974). Proceedings: The release of plasminogen activator and factor VIII to lysine vasopressin, arginine vasopressin, l-desamino-8-d-arginine vasopressin, angiotensin and oxytocin in man. *Br J Haematol*, 27 (2), 363-4.
- [14] Cattaneo, M. (2002). Desmopressin in the treatment of patients with defects of platelet function. *Haematologica*, 87, 1122-4.
- [15] Chan, K. H., Mann, K. S., Chan, T. K. (1989). The significance of thrombocytopenia in the development of postoperative intracranial hematoma. *J Neurosurg*, 71 (1), 38-41.
- [16] Chen, T. I., Tsai, C. (1948). The mechanism of haemostasis in peripheral vessels. *J Physiol*, 107 (3), 280-8.

- [17] Chernov, M. F., Ivanov, P. I. (2007). Urgent reoperation for major regional complications after removal of intracranial tumors: outcome and prognostic factors in 100 consecutive cases. *Neurol Med Chir*, 47, 243-9.
- [18] Colman, R. W. (1994). *Hemostasis and thrombosis*. Philadelphia: Lippincott.
- [19] Cronberg, S., Wallmark, E., Soderberg, I. (1984). Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol*, 33 (2), 155-9.
- [20] Dalby, M. C., Davidson, S. J., Burman, J. F., Davies, S. W. (2000). Diurnal variation in platelet aggregation iwth the PFA-100 platelet function analyser. *Platelets*, 11, 320-4.
- [21] Davie, E. W., Kulman, J. D. (2006). An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost*, 32 (1), 3-15.
- [22] De Caterina, R., Lanza, M., Manca, G., Strata, G. B., Maffei, S., Salvatore, L. (1994). Bleeding time and bleeding: an analysis of the relationship of the bleeding time test with parameters of surgical bleeding. *Blood*, 84, 3363-70.
- [23] Eika, C., Havig, O., Godal, H. C. (1978). The value of preoperative haemostatic screening. *Scand J Haematol*, 21 (4), 349-54.
- [24] Ewe, K. (1981). Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci*, 26 (5), 388-93.
- [25] Farrow, S. C., Fowkes, F. G., Lunn, J. N., Robertson, I. B., Samuel, P. (1982). Epidemiology in anaesthesia. II: Factors affecting mortality in hospital. *Br J Anaesth*, 54 (8), 811-7.

- [26] Fattorutto, M., Pradier, O., Schmartz, D., Ickx, B., Barvais, L. (2003). Does the platelet function analyser (PFA-100) predict blood loss after cardiopulmonary bypass? *Br J Anaesth*, 90, 692-3.
- [27] Favalaro, E. J. (2001). Utility of the PFA-100 for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. *Haemophilia*, 7, 170 -9.
- [28] Favalaro, E. J. (2002). Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol*, 9, 407 -15.
- [29] Favalaro, E. J., Facey, D., Henniker, A. (1999). Use of a novel platelet function analyzer (PFA-100) with high sensitivity to disturbances in von Willebrand factor to screen for von Willebrand's disease and other disorders. *Am J Hematol*, 62, 165-74.
- [30] Fressinaud, E., Veyradier, A., Truchaud, F., Martin, I., Boyer-Neumann, C., Trossaert, M., Meyer, D. (1998). Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood*, 91, 1325-31.
- [31] Frojmovic, M. M., Milton, J. G. (1982). Human platelet size, shape, and related functions in health and disease. *Physiol Rev*, 62 (1), 185-261.
- [32] Geiger, J., Teichmann, L., Grossmann, R., Aktas, B., Steigerwald, U., Walter, U. Schinzel, R. (2005). Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem*, 51 (6), 957-65.
- [33] Ginsburg, D. (1999). Molecular genetics of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 82 (2), 585-91.
- [34] Golanski, J., Pluta, J., Baraniak, J., Watala, C. (2004). Limited usefulness of the PFA-100 for the monitoring of ADP receptor antagonists--in vitro experience. *Clin Chem Lab Med*, 42 (1), 25-9.



- [35] Haas, S. (2005). Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin, Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 32 -9.
- [36] Harrison, P. (2000). Progress in the assessment of platelet function. *Br J Haematol*, 111, 733 -44.
- [37] Harrison, P. (2005). The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol*, 130, 3-10.
- [38] Harrison, P., Robinson, M. S., Mackie, I. J., Joseph, J., McDonald, S. J., Liesner, R., Savidge, G. F., Pasi, J., Machin, S. J. (1999). Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 10, 25 -31.
- [39] Haubelt, H., Anders, C., Vogt, A., Hoerdts, P., Seyfert, U. T., Hellstern, P. (2005). Variables influencing Platelet Function Analyzer-100 closure times in healthy individuals. *Br J Haematol*, 130, 759-67.
- [40] Heilmann, E. J., Kundu, S. K., Sio, R., Garcia, C., Gomez, R., Christie, D. J. (1997). Comparison of four commercial citrate blood collection systems for platelet function analysis by the PFA-100 system. *Thromb Res*, 87, 159-64.
- [41] Hezard, N., Metz, D., Nazeyrollas, P., Droulle, C., Potron, G., Nguyen, P. (2002). PFA-100 and flow cytometry: can they challenge aggregometry to assess antiplatelet agents, other than GPIIb/IIIa blockers, in coronary angioplasty? *Thromb Res*, 108, 43-47.
- [42] Homoncik, M., Jilma, B., Hergovich, N., Stohlawetz, P., Panzer, S., Speiser, W. (2000). Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost*, 83 (2), 316-21.

- [43] Houry, S., Georgeac, C., Hay, J. M., Fingerhut, A., Boudet, M. J. (1995). A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests. The French Associations for Surgical Research. *Am J Surg*, 170 (1), 19-23.
- [44] Jaeschke, R., Guyatt, G., Shannon, H., Walter, S., Cook, D., Heddle, N. (1995). Basic statistics for clinicians: 3. Assessing the effects of treatment: measures of association. *CMAJ*, 152 (3), 351-357.
- [45] Jennett, B., Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1 (7905), 480-4.
- [46] Jilma, B. (2001). Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med*, 138, 152 - 163.
- [47] Karger, R., Donner-Banzhoff, N., Muller, H. H., Kretschmer, V., Hunink, M. (2007). Diagnostic performance of the platelet function analyzer (PFA-100) for the detection of disorders of primary haemostasis in patients with a bleeding history-a systematic review and meta-analysis. *Platelets*, 18, 249-60.
- [48] Kerenyi, A., Schlamadinger, A., Ajzner, E., Szegedi, I., Kiss, C., Pap, Z., Boda, Z., Muszbek, L. (1999). Comparison of PFA-100 closure time and template bleeding time of patients with inherited disorders causing defective platelet function. *Thromb Res*, 96, 487-92.
- [49] Koscielny, J., Ziemer, S., Radtke, H., Schmutzler, M., Pruss, A., Sinha, P., Salama, A., Kiesewetter, H., Latza, R. (2004). A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 10, 195-204.

- [50] Koscielny, J., von Tempelhoff, G., Ziemer, S., Radtke, H., Schmutzler, M., Sinha, P., Salama, A., Kiesewetter, H., Latza, R. (2004). A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 10 (2), 155-66.
- [51] Kratzer, M. A., Born, G. V. (1985). Simulation of primary haemostasis in vitro. *Haemostasis*, 15, 357-62.
- [52] Kretschmer, V., Schikor, B., Sohngen, D., Dietrich, G. (1989). In vitro bleeding test--a simple method for the detection of aspirin effects on platelet function. *Thromb Res*, 56 (5), 593-602.
- [53] Kundu, S. K., Heilmann, E. J., Sio, R., Garcia, C., Davidson, R. M., Ostgaard, R. A. (1995). Description of an in vitro platelet function analyzer--PFA-100. *Semin Thromb Hemost*, 21( 2), 106 - 112.
- [54] Langer, H., Gawatz, M. (2005). Die Gerinnungskaskade – Mechanismen und klinische Implikationen. *Herz*, 30 (3), 70-75.
- [55] Lee, A. G. (1996). Biomembranes. *JAI Press*, 3, 231-267.
- [56] Lieberman, J. A., Weiskopf, R. B., Kelley, S. D., Feiner, J., Noorani, M., Leung, J., Toy, P., Viele, M. (2000). Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O<sub>2</sub> x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology*, 92 (2), 407-13.
- [57] Lind, S. E. (1991). The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood*, 77 (12), 2547-52.
- [58] Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W., Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114 (2), 97-109.

- [59] Madjdpour, C., Marcucci, C., Tissot, J., Spahn, D. R. (2005). Perioperative Bluttransfusion Nutzen, Risiken und Richtlinien. *Anaesthesist*, 54 (1), 67-80.
- [60] Madjdpour, C., Spahn, D. R., Weiskopf, R. B. (2006). Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med*, 34 (5), 102-8.
- [61] Mammen, E. F., Alshameeri, R. S., Comp, P. C. (1995). Preliminary data from a field trial of the PFA-100 system. *Semin Thromb Hemost*, 21 (2), 113-21.
- [62] Mammen, E. F., Comp, P. C., Gosselin, R., Greenberg, C., Hoots, W. K., Kessler, C. M., Larkin, E. C., Liles, D., Nugent, D. J. (1998). PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin Thromb Hemost*, 24, 195-202.
- [63] Mannucci, P. M. (1997). Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*, 90, 2515-21.
- [64] Mannucci, P. M., Aberg, M., Nilsson, I. M., Robertson, B. (1975). Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol*, 30 (1), 81-93.
- [65] Mannucci, P. M., Ruggeri, Z. M., Pareti, F. I., Capitanio, A. (1977). 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases. *Lancet*, 1 (8017), 869-72.
- [66] Marshall, P. W., Williams, A. J., Dixon, R. M., Growcott, J. W., Warburton, S., Armstrong, J., Moores, J. (1997). A comparison of the effects of aspirin on bleeding time measured using the Simplate method and closure time measured using the PFA-100, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 44 , 151-55.

- [67] Moeller, A., Weippert-Kretschmer, M., Prinz, H., Kretschmer, V. (2001). Influence of ABO blood groups on primary hemostasis. *Transf*, 41, 56-60.
- [68] Ng, K. F. J., Lawmin, J., Tsang, S. F., Tang, W. M., Chiu, K. Y. (2009). Value of a single preoperative PFA-100 measurement in assessing the risk of bleeding in patients taking cyclooxygenase inhibitors and undergoing total knee replacement. *Br J Anaesth*, 102 (6), 779-84.
- [69] O'Laughlin, J. C., Hoftiezer, J. W., Mahoney, J. P., Ivey, K. J. (1981). Does aspirin prolong bleeding from gastric biopsies in man? *Gastrointest Endosc*, 27 (1), 1-5.
- [70] Palmer, J. D., Sparrow, O. C., Iannotti, F. (1994). Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery*, 35 (6), 1061-4.
- [71] Paniccia, R., Antonucci, E., Gori, A. M., Marcucci, R., Giglioli, C., Antonucci, D., Gensini, G. F., Abbate, R., Prisco, D. (2007). Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. *J Thromb Haemost*, 5 (9), 1839-47.
- [72] Pedersen, T., Eliassen, K., Ravnborg, M., Viby-Mogensen, J., Qvist, J., Johansen, S. H., Henriksen, E. (1986). Risk factors, complications and outcome in anaesthesia. A pilot study. *Eur J Anaesthesiol*, 3 (3), 225-39.
- [73] Pitney, W. R., Arnold, B. J. (1960). Laboratory findings in families of patients suffering from von Willebrand's disease. *Br J Haematol*, 6, 81-7.
- [74] Posan, E., McBane, R. D., Grill, D. E., Motsko, C. L., Nichols, W. L. (2003). Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost*, 90, 483-90.

- [75] Poujol, C., Nurden, A., Paponneau, A., Heilmann, E., Nurden, P. (1998). Ultrastructural analysis of the distribution of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregates formed in the PFA-100. *Platelets*, 9 (6), 381-9.
- [76] Ramsey, G., Arvan, D. A., Stewart, S., Blumberg, N. (1983). Do preoperative laboratory tests predict blood transfusion needs in cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 85 (4), 564-9.
- [77] Rao, A. K. (1998). Congenital disorders of platelet function: disorders of signal transduction and secretion. *Am J Med Sci*, 316, 69-76.
- [78] Reiter, R. A., Mayr, F., Blazicek, H., Galehr, E., Jilma-Stohlawetz, P., Domanovits, H., Jilma, B. (2003). Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood*, 102, 4594-9.
- [79] Rodeghiero, F., Castaman, G., Dini, E. (1987). Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*, 69 (2), 454-9.
- [80] Rodgers, R. P., Levin, J. (1990). A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost*, 16, 1-20.
- [81] Rohrer, M. J., Michelotti, M. C., Nahrwold, D. L. (1988). A prospective evaluation of the efficacy of preoperative coagulation testing. *Ann Surg*, 208 (5), 554-7.
- [82] Ruggeri, Z. M. (1993). Mechanisms of shear-induced platelet adhesion and aggregation. *Thromb Haemost*, 70 (1), 119-23.
- [83] Ruggeri, Z. M. (1997). Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost*, 78 (1), 611-6.

- [84] Sadler, J. E., Gralnick, H. R. (1994). Commentary: a new classification for von Willebrand disease. *Blood*, 84 (3), 676-9.
- [85] Saklad-Meyer (1941). Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*, 2, 281-284.
- [86] Savage, B., Saldivar, E. & Ruggeri, Z. M. (1996). Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell*, 84 (2), 289-97.
- [87] Sehgal, L. R., Zebala, L. P., Takagi, I., Curran, R. D., Votapka, T. V., Caprini, J. A. (2001). Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion*, 41 (5), 591-5.
- [88] Spahn, D. R., Dettori, N., Kocian, R., Chassot, P. (2004). Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin*, 20 (2), 269-79.
- [89] Staatz, W. D., Rajpara, S. M., Wayner, E. A., Carter, W. G., Santoro, S. A. (1989). The membrane glycoprotein Ia-IIa (VLA-2) complex mediates the Mg<sup>++</sup>-dependent adhesion of platelets to collagen. *J Cell Biol*, 108 (5), 1917-24.
- [90] Suchman, A. L., Mushlin, A. I. (1986). How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *JAMA*, 256 (6), 750-3.
- [91] Tangelder, G. J., Slaaf, D. W., Arts, T., Reneman, R. S. (1988). Wall shear rate in arterioles in vivo: least estimates from platelet velocity profiles. *Am J Physiol*, 254 (6), 1059-64.
- [92] Taylor, W. A., Thomas, N. W., Wellings, J. A., Bell, B. A. (1995). Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg*, 82 (1), 48-50.

- [93] Teasdale, G., Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81 - 84.
- [94] Thomas, L. (2008). Labor und Diagnose. *TH-Books*, 7.
- [95] Wahba, A., Sander, S., Birnbaum, D. E. (1998). Are in-vitro platelet function tests useful in predicting blood loss following open heart surgery? *Thorac Cardiovasc Surg*, 46 (4), 228-31.
- [96] Walsh, T. S., Saleh, E. (2006). Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth*, 97 (3), 278-91.
- [97] Weiß, C., Rzany, B. (2008). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- [98] Wolters, U., Wolf, T., Stutzer, H., Schroder, T. (1996). ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*, 77 (2), 217-22.
- [99] Wuillemin, W. A., Gasser, K. M., Zeerleder, S. S., Lammle, B. (2002). Evaluation of a Platelet Function Analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency. *Swiss Med Wkly*, 132, 443-8.
- [100] Yoong, W., Karavolos, S., Damodaram, M., Madgwick, K., Milestone, N., Al-Habib, A., Fakokunde, A., Okolo, S. (2009). Observer accuracy and reproducibility of visual estimation of blood loss in obstetrics: how accurate and consistent are health-care professionals? *Arch Gynecol Obstet*, 281 (2), 207-13.
- [101] Zupan, I. P., Sabovic, M., Salobir, B., Ponikvar, J. B., Cernelc, P., Lavre, J., Vujkovic, B. (2005). The study of anaemia-related haemostasis impairment in haemodialysis patients by in vitro closure time test. *Thromb Haemost*, 93 (2), 375-9.



## 7 Anhang

### *Akademische Lehrer*

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Marburg:

Adam, Adamkiewicz, Alter, Arnold, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Baumann, Behr, Benes, Berger, Bette, Bien, Boudriot, Cetin, Czubayko, Daut, Dinges, Dominguez, Donner-Banzhoff, Eilers, Elsässer, Feuser, Funk, Garten, Gecks, Gemsa, Gerdes, Görk, Gotzen, Gress, Grimm, Gundermann, Grzeschik, Hadji, Hartmann, Hasilik, Hegele, Herrmann-Lingen, Hertl, Herzum, Hilt, Hoffmann, Hörle, Hoyer, Ihm, Jacob, Jaques, Jonas, Kalder, Kalinowski, Kann, Kanngießer, Karakas, Karger, Kern, Kill, Kim-Berger, Kleine, Klenk, Klingmüller, Klose, Köhler, Konrad, Koolmann, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Krones, Krüger, König, Kuhlmann, Kühnert, Kuni, Lang, Lemke, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandic, Mandrek, Mann, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Müssigbrodt, Mutters, Neubauer, Oeffner, Oertel, Plant, Ramaswamy, Reinartz, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Röper, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Rupp, Sahmland, Sattler, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Schwarz, Seitz, Slonka, Steiniger, Stiletto, Strauch, Stempel, Suske, Teymoortash, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Weiler, Werner, Westermann, Westphal, Wilke, Wennemuth, Wolf, Wulf, Zemlin, Ziring, Zwioerek.

## *Danksagungen*

Herrn Prof. V. Kretschmer, ehemaliger Direktor der Abteilung für Transfusionsmedizin der Philipps-Universität Marburg, gilt mein herzlicher Dank für die Mithilfe bei der Entwicklung der Fragestellung und des Studienaufbaus sowie für seinen unterstützenden Rat.

Besonders danke ich Herrn PD Dr. med. R. Karger, Facharzt in einer Praxis für Transfusionsmedizin in Köln und ehemals leitender Oberarzt in der Transfusionsmedizin Marburg, für das Vertrauen und die kompetente, oft spontan erbetene Unterstützung. Vielen Dank für die tolle Betreuung!

Herrn Dr. med. J. Rohlf, Facharzt für Neurochirurgie an der Philipps-Universität Marburg, danke ich vielmals für die großartige Unterstützung und Beratung bei neurochirurgischen Fragestellung, bei der Beschaffung von Akten und für die Auswertung der postoperativen CT-Befunde. Vielen Dank für die freundliche Zusammenarbeit!

Herrn Dr. med. G. Dinges, Oberarzt der Klinik für Anästhesie der Philipps-Universität Marburg, danke ich für die Hilfe bei der Beschaffung der Anästhesieprotokolle für die Beratung über die einzuschließenden Labor- und OP-Parameter.

Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund M. Nordmeyer, die mich stets motiviert und unterstützt haben und mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben.

## *English Summary*

Clinical utility of the PFA-100 as preoperative screening test for detecting disorders of primary haemostasis in patients undergoing complex, elective intracranial procedures for space-occupying masses

**Background:** Based on the clinical experience perioperative bleeding in complex neurosurgery can be related to an unidentified impairment of primary haemostasis. The Platelet Function Analyzer (PFA-100) has been evaluated as a screening tool for disorders of primary haemostasis. This study investigates whether the inclusion of the PFA-100 in the preoperative screening of neurosurgery patients might help reducing perioperative bleeding complications.

**Methods:** Beginning in April 2006, patients with intracranial space occupying lesions who were scheduled for complex neurosurgical interventions underwent routine preoperative PFA-100 testing. Patients suffering from vascular malformations or intracranial aneurysms were excluded. In case of abnormal PFA, patients were further evaluated and/or received prophylactic treatment with desmopressin. Post-operative outcomes were compared to patients operated before introduction of PFA testing. The patients were enrolled consecutively over an 18-month period. Preoperative PFA-testing was introduced after 9 months. Inclusion criteria remained unchanged during the study period.

**Results:** 102 patients were enrolled in the 9-month period before PFA introduction (non-PFA group), and 93 patients were enrolled thereafter (PFA group). The groups were highly comparable in terms of basic patient characteristics (age, gender, height, weight, BMI, ASA, Hb) and the spectrum of intracranial pathologies.

Duration of anaesthesia or surgery, as well as experience of the operating surgeons were not significantly different between the two groups. Four patients (3.9 %) in the non-PFA group and six patients (6.5 %) in the PFA group experienced an increased intraoperative bleeding tendency according to a subjective assessment of the respective surgeon ( $p = 0.42$ ). Two patients (2.0

%) in the non-PFA group and two patients (2.2 %) in the PFA group experienced a clinically relevant intracranial bleeding complication confirmed by postoperative computed tomography (odds ratio (OR) 1.05, 95% confidence interval (95%-CI) 0.39-2.82;  $p = 1.0$ ). Red blood cell, plasma or platelet transfusions were not significantly different between the two groups. Administration of coagulation factors (only fibrinogen concentrate was administered) or antifibrinolytic agents was also not significantly different between the groups. Five patients (4.9 %) in the non-PFA group and thirteen patients (14.0 %) in the PFA-group received desmopressin infusions perioperatively (OR 3.2, 95%-CI 1.1-9.2;  $p = 0.045$ ).

**Conclusion:** Prophylactic haemostatic treatment based on preoperative screening with the PFA-100 did not reduce the occurrence of perioperative bleeding complications related to complex intracranial surgical interventions, but resulted in a significant increase in the administration of desmopressin. A larger prospective randomized trial is needed to definitely determine the real clinical benefit of this approach.